

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de chirurgie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur René PATRY

**A propos
de l'évolution anatomo-clinique d'un
cancer alvéolaire primitif du poumon**
(Pulmonary Adenomatosis)

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Howard Edwin WALDSTREICHER

de Corona (New York)

Thèse N° 2342

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de chirurgie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur René PATRY

**A propos
de l'évolution anatomo-clinique d'un
cancer alvéolaire primitif du poumon
(Pulmonary Adenomatosis)**

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

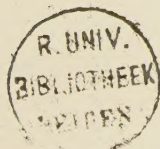
par

Howard Edwin WALDSTREICHER

de Corona (New York)

Thèse N° 2342

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956



La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur R. Patry, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 décembre 1955.

Le doyen :

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2342

Que Monsieur le Docteur Georges Voluter, Privat-docent, veuille trouver ici l'expression de nos vifs remerciements et notre profonde gratitude.

Nous désirons exprimer notre reconnaissance au Professeur René Patry qui nous a fait l'honneur de présider à cette thèse, et de plus pour son conseil et sa contribution à ce travail.

TO MY MOTHER AND FATHER:

Whose efforts and understanding yesterday made this possible today.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
I. INTRODUCTION	7
II. NEOPLASMES PULMONAIRES DU TYPE MILIAIRE	14
1. Morphologie	14
2. Evolution anatomo-clinique	22
3. Fréquence de l'adénomatose selon le sexe	30
4. La fréquence par rapport à l'âge des patients	30
5. Métastases	32
III. CAS PERSONNEL	38
Commentaires	43
IV. CONCLUSIONS	48
V. RESUME	50
VI. BIBLIOGRAPHIE	51



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546406_0071

I.

INTRODUCTION

Les progrès réalisés au cours des dernières années tant dans la détermination des causes d'états morbides précis que dans le diagnostic des réponses de l'organisme à une altération morphologiquement constante, qu'elle soit d'ordre infectieux ou néoplasique, ont séduit les auteurs désirant établir dans les aspects anatomo-cliniques de certaines maladies des formules précises. Cette tendance est de plus en plus manifeste dans le "démembrement" des cancers broncho-pulmonaires. La formule, ici tient à préciser l'existence de corrélations entre les types histologiques, leur aspect macroscopique et radio-morphologique, leurs répercussions cliniques (progression et mode de métastatisation) ; en un mot, on cherche à placer sur chaque événement néoplasique du poumon, d'après ces différents critères, un sceau de comportement biologique classé. On s'est basé, dans cette tâche, sur des confrontations fort complexes : radio-cliniques, cliniques et histologiques, etc. (Huguenin, Lecoœur, Gebauer, Griess, Hollingworth, Fröling et Herrenberger, Patton, Mac Donald et Maersch, Mac Burney, Clagett, Wiklund, Kreyberg et Arnesen) *. Comme le problème est des plus actuels, ces tentatives de démembrement anatomo-clinique des cancers du poumon sont toutes de date récente. Cependant, dans cette filière, nous voulons spécialement relever les efforts de Bariéty et de ses collaborateurs.

Sans aucun doute, les suggestions de ces auteurs sont séduisantes ; il y a dans les manifestations néoplasiques pulmonaires une espèce de tumeurs dont le comportement biologique leur attribue une place à part : ce sont les cancers à petites cellules. Mais, évidemment, il y a des exceptions parfois flagrantes dans ce tableau. D'après Bariéty, J. Delarue et J. Paillas, ces cancers s'observent dans 15 % des cas de cancer primitif des grosses bronches. Ils atteignent l'homme 14 fois sur 15, à l'âge moyen de 48 ans et siègent à droite 13 fois sur 15.

Histologiquement, les auteurs soulignent le polymorphisme régional qui domine la structure de ces cancers et leur association fréquente à des éléments cylindro-cubiques. Ils admettent deux notions fondamentales dans leur développement : l'extension de la tumeur en coulée péribronchique provoquant une compression extrinsèque de la bronche et l'atteinte ganglionnaire précoce et étendue.

* Cités d'après Laval et coll.

Ils opposent deux types anatomo-cliniques :

1. Les cancers haut situés, au niveau du carrefour bronche-souche et bronche lobaire supérieure droite;
2. Les cancers bas situés, siégeant dans la bronche du lobe moyen ou dans les bronches inférieures.

Les premiers donnent cliniquement lieu à un syndrome médiastinal où dominent la douleur et la dyspnée. La tumeur est habituellement visible à l'examen radiologique. La bronchoscopie révèle avant tout une compression extrinsèque de la bronche masquant souvent un bourgeon régulier, lisse, bien délimité, peu hémorragique. L'évolution progressive est très rapide (5 mois et demi en moyenne).

Les seconds se manifestent par des signes d'irritation bronchique avec retentissement pulmonaire précoce. L'image radiologique est celle d'une opacité segmentaire variable selon la bronche obstruée. La bronchoscopie montre plus facilement les bourgeons. L'évolution se fait par poussées successives.

Ces cancers à petites cellules ne sont guère accessibles à la chirurgie. Mais ils sont les plus radiosensibles des épithéliomas bronchiques, sous réserve d'une récurrence locale ou à distance, même après guérison apparente.

En conclusion, les trois auteurs tendent à préciser trois espèces d'épithélioma bronchique :

1. L'épithélioma malpighien;
2. L'épithélioma indifférencié;
3. L'épithélioma glandulaire.

Les cancers différenciés se manifesteraient avant tout par des douleurs hémithoraciques, des hémoptysies et par la toux. Les phases du début sont marquées par des périodes pulmonaires aiguës, suivies par des suppurations et une cachexie progressive, pour atteindre dans la phase d'aboutissement une dyspnée de plus en plus gênante et des hémoptysies. Enfin, la lenteur de leur croissance les distingue des tumeurs indifférenciées.

Ces dernières diffèrent des précédentes par la petite taille des éléments cellulaires et la pauvreté du stroma. Leur mode de croissance serait avant tout péribronchial, rétrécissant la lumière bronchique par coulées externes, et la pénétrant du dehors. Morphologiquement, elles adoptent de préférence trois types :

1. péribronchique;
2. médiastino-pulmonaire;
3. polypoïde (type rare).

Elles provoquent des troubles circulatoires et aératoires précoces, en raison de leur progression rapide. L'infection et l'hémoptysie sont moins fréquentes.

Cliniquement, on a établi trois formes :

1. dyspnéisante) D.D.
2. douloureuse) D.D.
3. suppurée (rétrécissement bronchique, englobement vasculo-nerveux par le processus tumoral).

Ces tumeurs ont tendance à former très précocement des métastases (os, système nerveux central, capsules surrénales). Leurs colonisations hétérotopes peuvent être le premier signal de leur existence.

Citons ici l'opinion toute récente de P. Laval, H. Pagan, H. Métras et H. Bonneau, au sujet de l'extension loco-régionale et du comportement biologique des cancers du poulmon :

Cette confrontation permet de vérifier des notions connues : prédominance de la structure épidermoïde ou à petites cellules dans les localisations hilaires et médiastino-hilaires, prédominance de la structure cylindro-cubique dans les tumeurs périphériques. Cependant, nous avons rencontré un certain nombre de tumeurs périphériques dont la structure était à petites cellules. Le cancer à petites cellules n'a donc pas toujours un siège parahilaire ainsi qu'on l'a cru autrefois. (Ménétrier).

La structure polymorphe est moins fréquente qu'on ne l'a dit et, lorsqu'elle existe, on note cependant une nette prédominance de tel ou tel type histologique.

Les tumeurs cylindriques périphériques s'observent plus souvent chez la femme, toutes proportions gardées et dans l'ensemble, le diagnostic d'origine de ces tumeurs est souvent très difficile à faire, car si certaines sont bien d'origine bronchique, d'autres peuvent être métastatiques (observations de Felton, Mulligan, Raum, Willis).

Parmi les aspects endo-bronchiques nous tenons à insister sur la relative fréquence des bourgeons endo-bronchiques dans les cancers des grosses bronches accessibles à l'endoscopie, bourgeons le plus souvent irréguliers, tomenteux, hémorragiques caractéristiques mais aussi parfois réguliers, lisses. Une telle image ne signifie pas forcément tumeur limitée, en iceberg et encore moins tumeur de malignité réduite. Soulas a rappelé tout récemment des faits du même ordre. Santy et Galy ont également souligné cette relative fréquence des tumeurs malignes bronchiques donnant un aspect polypoïde à l'examen endoscopique. Toutes les structures histologiques peuvent s'observer en pareil cas. Enfin, nous avons rencontré un certain nombre de sténoses bronchiques sans parler, bien entendu, des nombreuses sténoses bronchiolaires inaccessibles à l'endoscopie. Ces sténoses sont endomurales ou secondaires à une compression ganglionnaire au niveau du carrefour hilaire.

Le tableau suivant indique les proportions entre les bourgeons endo-bronchiques et les sténoses bronchiques.

Bourgeons endo-bronchiques (13 cas)		Sténoses bronchiques (5 cas)	
Epithélioma malpighien	9	Epithélioma malpighien	3
Petites cellules	2	Petites cellules	1
Cylindro-cubiques	1	Adénomatosé	1
Structure polymorphe	1		

En présence d'une opacité parenchymateuse pulmonaire tumorale, il importe d'essayer de différencier ce qui appartient à la tumeur elle-même et ce qui est surajouté. Nous n'insisterons pas sur certaines méthodes d'investigation : pneumo-médiastin (Bariéty), angio-pneumographie dont la nécessité dans certains cas est indiscutable. Nous voulons attirer l'attention sur l'intérêt des clichés pris sous incidences variables, avec pénétration et intensité différentes, sur des tomographies prises dans les mêmes conditions et qui permettent de dissocier les plages de condensation plus ou moins prononcée du parenchyme. Ces différentes zones sont dues précisément aux manifestations associées :

- Troubles classiques de ventilation (atélectasies segmentaires, zonaires ou lobaires, emphysèmes micro-kystiques, kystiques ou bulleux).

- Dilatations bronchiques très fréquentes situées en aval de la sténose bronchique tumorale : ces dilatations sont bien connues et nous en avons retrouvé très souvent : elles peuvent revêtir une allure pseudo-kystique et être étendues.

- Les processus d'alvéolite macrophagique sont également fréquemment étendus, intéressant le territoire adjacent à la tumeur, alvéolite lipophaïque en particulier.

- Nécrose parenchymateuse et abcédation (Vriès, Sergent, Poinso, Poursines, Charpin) contribuent également à modifier l'aspect radiologique de la tumeur.

Enfin il importe de préciser l'extension loco-régionale du processus tumoral. Ainsi que le souligne Green : "les cancers pulmonaires acquièrent plus rapidement que les cancers des autres organes leur autonomie de développement mais ce fait est peut-être dû à la longue période de latence entre le début des cancers bronchiques et leur traduction clinique".

La progression de ces cancers s'effectue par les propagations classiques : lymphatiques, sanguines, nerveuses (le long des gaines périverneuses) ainsi que nous avons pu le vérifier en un cas, et par voie bronchique.

La tendance extensive et la rapidité du processus varient selon la structure histologique. D'une manière générale, les cancers bronchiques sont des tumeurs très malignes et Stobbe, sur

159 observations, ne trouve que 22 cas sans métastases, soit 13 %.

Les formes les plus malignes sont les épithéliomas à petites cellules ou les épithéliomas à structure polymorphe. Dans leurs localisations médiastino-hilaires ces tumeurs sont en général inopérables d'emblée ou, dans tous les cas, l'intervention ne paie pas. D'où l'intérêt, en pareil cas, à rechercher une amélioration des résultats par les associations thérapeutiques (radiothérapie, hormones par exemple), pouvant éventuellement rendre la lésion accessible à une exérèse ultérieure.

La structure histologique n'intervient pas seule dans l'établissement d'un pronostic ; en effet, il est classique de considérer l'épithélioma à petites cellules comme une tumeur d'évolution redoutable à cause de la rapidité de son extension et de la fréquence des métastases. Ceci est valable pour les localisations médiastino-hilaires, mais ce n'est pas toujours exact dans les localisations périphériques pour lesquelles nous avons observé des rémissions postopératoires prolongées, qui justifient donc l'exérèse en pareil cas.

En ce qui concerne l'extension loco-régionale des tumeurs bronchiques nous désirons souligner tout particulièrement quelques faits :

- Tout d'abord la notion du point de départ multiple possible de certains processus tumoraux (au niveau d'un ou de plusieurs territoires bronchiques). (Observations de Black et Ackermann, Felton, Liebow et Linkskog) *.

- Ensuite les voies de propagation du processus cancéreux :

- Au niveau des ganglions lymphatiques;

- Par lymphangite cancéreuse;

- Par embolies broncho-alvéolaires;

- Par prolifération le long de la charpente conjonctivo-vasculaire des alvéoles (épithéliomas papillaires, alvéolaires, adénomatoses).

L'envahissement des ganglions hilaires et médiastinaux est loin d'être constant (Sauvage et Bérard ** citent les chiffres de 50 à 70 % des cas). Il peut être précoce (ainsi dans les épithéliomas à petites cellules), tardif. Enfin, du point de vue macroscopique, il peut être très difficile de préciser le début de cet envahissement ganglionnaire. Tous les aspects s'observent entre l'hyperplasie folliculaire simple, la réaction inflammatoire surajoutée, l'hyperplasie réticulaire et la propagation cancéreuse. L'étude des ganglions médiastinaux prélevés au cours de l'intervention a donné les résultats suivants :

* Cités d'après Kahlau.

** Cités d'après Riffart.

	<u>Malpighien</u>	<u>Petites cellules</u>	<u>Cylindro- cubiques</u>	<u>Poly- morphe</u>
Envahis	31	10	12	2
Non envahis	38	23	3	8
Résultats inconnus	11			4

Ces chiffres montrent que dans les épithéliomas à petites cellules les ganglions médiastinaux sont très souvent envahis précocement, alors qu'ils le sont plus rarement et plus tardivement au cours des épithéliomas malpighiens. Ces faits sont classiques mais il convient encore de les souligner.

"Enfin nous avons vérifié la fréquence des embolies broncho-alvéolaires de cellules tumorales et l'extension le long de l'armature broncho-alvéolaire des processus tumoraux (notamment des épithéliomas cylindro-cubiques papillaires végétants) ; il ne s'agit alors ni de propagation lymphatique péribronchique (les lymphatiques sont indemnes) ni d'embolies cancéreuses bronchiques mais bien de transformations le long de l'arbre bronchique et au niveau des alvéoles eux-mêmes".

Dans le présent travail, une observation personnelle d'un néoplasme alvéolaire primitif, nous a permis de confronter l'histologie de l'altération néoplasique avec son expression clinique et radiomorphologique. Nous pouvons donc ajouter un chaînon de plus à l'étude de cette tumeur multiloculaire si spéciale, dont l'origine alvéolaire donne toujours encore lieu à des discussions. Nous verrons au cours de notre étude, combien il est difficile de préciser, *intra vitam*, malgré les moyens de détection les plus efficaces, la véritable nature de certaines altérations cancéreuses du type miliaire du poumon lorsque toute leur expression clinique nous induit en erreur et nous incite à poser le diagnostic d'une maladie infectieuse.



Fig. 1

Aspect granulé de la surface d'un poumon adénomateux dû à la rétraction fibreuse, sous forme de mailles, de la plèvre. Ces mailles fibreuses provoquent à la surface du parenchyme une protubérance des portions parenchymateuses à la manière de multiples petits bourgeons.

II.

NEOPLASMES PULMONAIRES DU TYPE MILIAIRE

Parmi toutes les gammes des néoplasmes pleuro-pulmonaires il en est une seule qui, dans son expression morphologique, a une forme miliaire : c'est le carcinome alvéolaire primitif. On lui a donné les noms les plus divers par lesquels on a, avant tout, tenté de concilier son lieu de démarrage et son aspect macro- et microscopique avec son mode d'expansion locale et lointaine et son mécanisme de métastatisation. Le terme le plus courant qu'on lui attribue dans les pays anglo-saxons est "pulmonary adenomatosis".

Mais c'est non seulement son comportement morphologique qui distingue l'adénomatose de tout le clan de ses partenaires néoplasiques du territoire pulmonaire, mais aussi son comportement biologique avec tout le cortège de ses spécialités qui lui assigne une place nettement détachée, séparée par un fossé profond, des autres cancers du poumon.

L'adénomatose est à séparer de ces derniers :

1. par sa morphologie et par son point de démarrage ;
2. par son évolution anatomo-clinique ;
3. par sa répartition parmi les deux sexes ;
4. par sa fréquence, et enfin
5. par son caractère métastatisant.

1. Morphologie

La morphologie de l'adénomatose diffère fondamentalement des autres cancers du poumon par le fait que nous sommes ici en présence d'une altération néoplasique incapable de constituer une forme tumorale compacte. D'emblée, à la période clinique du cancer, nous sommes en face d'une constitution architecturale multiloculaire, qui sur la radiographie affiche un style miliaire. Il nous sera impossible de détecter la tumeur primaire, et par cela le point de démarrage du néoplasme ; ce qui n'exclut pas que l'adénomatose puisse, à un moment donné, être quant à sa racine le résultat d'une propagation miliaire à partir d'un foyer solitaire. Mais il règne parmi un nombre d'auteurs, l'opinion qu'elle a d'emblée une morphologie multiloculaire.

Selon la période anatomo-clinique l'image radiologique que

nous saisissons peut être complexe :

- a) Le foyer miliaire peut se présenter en un petit agglomérat solitaire;
- b) Le foyer néoplasique peut se dévoiler sous forme d'un infiltrat plus ou moins localisé; il peut aussi être multipolaire (forme diffuse et forme diffuse multiloculaire);
- c) Le foyer néoplasique peut être une combinaison de a) et de b);
- d) Le foyer peut être camouflé :
 - a) soit par une réaction pleurale;
 - b) soit par une atélectasie.
- e) Enfin, le foyer peut être déformé :
 - a) par un complexe emphysémateux; il est alors partiellement "soufflé";
 - b) par la présence de lésions anciennes (fibroses, conioses) ou de lésions fraîches intercurrentes.

Ce sont justement des dernières modifications concomitantes, que ne verra guère l'anatomopathologiste et que le radiologiste est appelé à analyser intra-vitam.

Par son caractère multiloculaire, l'adénomatose présente une image de fond, dans laquelle les différents foyers sont disposés à la manière d'un échiquier, laissant apparaître un "piqueté" assez régulier sur un canevas transparent de parenchyme pulmonaire indemne, ou même, ce qui arrive surtout lorsque le processus est d'importance, d'emphysème strictement localisé. Ces foyers peuvent avoir des calibres différents.

Dans tous les processus pulmonaires de style miliaire, pareil fait est facile à expliquer : qu'il s'agisse d'un processus tuberculeux, d'une coniose (silicose), de métastases intra-pulmonaires venant d'un cancer des bronches ou d'autres organes, qu'il s'agisse encore de disséminations bronchogènes, hématogènes ou lymphogènes d'un nombre de maladies connues, telles la maladie de Hodgkin, le Besnier-Boeck, etc., est-il toujours utile de se rappeler que morphologiquement les différences de calibre de tous ces foyers miliaires sont d'une part dues aux différents stades de leur évolution et, en ce qui concerne leurs reflets radio-optiques, encore aux différences innées de leurs images projectionnelles.

Cependant nombreux sont les auteurs qui ont décrit des foyers adénomateux, dont les volumes ont donné lieu à des classifications spéciales. Les uns, tel que W. Fischer, parlent de formes nodulo-miliaires, les autres, Vidal et Guibert, Friederici et Solback, ont décrit des nodules variant entre un petit pois et une cerise; Effert, enfin, a publié des formations adénomateuses multiples dont certaines ont atteint la grosseur d'une paume de main. Valentine et Wyss-Williams en indiquent des diamètres de 0,5 - 2 cm.

Mais nous sommes assez fréquemment en présence de formations

nodulaires assez homogènes quant à leur volume. Lorsqu'il s'agit d'un petit format, leur diagnostic macroscopique peut être des plus difficiles. Selon leur contenu en sang, ces nodules ont un aspect plus ou moins gris ou rose ; privés de mucus ils sont, dans la plupart des cas, considérés comme des éléments d'une tuberculose miliaire hémotogène ; lorsqu'ils sont confluent, ils peuvent former un tapis gris homogène que l'anatomiste interprétera, le plus souvent, comme une pneumonie caséuse fraîche (voir notre observation personnelle).

A côté de ces formes nodulaires de l'adénomatose, il faut citer un aspect morphologique fréquent : la forme diffuse. Ici il s'agit d'une transformation cancéreuse sur une vaste échelle, de parties d'un lobe pulmonaire ou de plusieurs lobes, au-dessus de laquelle la plèvre forme des rétractions fusiformes, souvent étonnamment symétriques ; il arrive que ces petits compartiments du parenchyme enlacé ont un aspect granuleux (Fig. 1). Sur la coupe, ces positions homogènement altérées et augmentées dans leur volume, selon un contenu en sang, plus ou moins accentué, ressemblent, à s'y tromper foncièrement, soit à l'hépatisation grise, soit rouge d'un processus pneumonique ; nous venons déjà d'insister, d'ailleurs, sur leur ressemblance à certains états de la pneumonie caséuse. Cependant, là où nous découvrons une sécrétion de mucus, si caractéristique pour l'adénomatose, notre tâche de reconnaître la vraie nature de la lésion sera plus facile ; aussi le poumon adénomateux est-il beaucoup moins fragile que les autres altérations pneumoniques sosies.

Dans les relevés statistiques, nous avons toujours affaire avec des constatations autopsiques ; c'est pourquoi le pourcentage des étendues bilatérales des foyers adénomateux est relativement fréquent. Mais lorsqu'on se réfère à des descriptions radiologiques on voit qu'il s'agit du moins dans les stades initiaux, d'une atteinte pulmonaire qui débute généralement d'un côté pour empiéter, dans la suite, sur le territoire du poumon opposé.

Parmi 58 observations, vérifiées anatomiquement, Griffith, Mac Donald et Clagett ont décrit 36 % d'adénomatoses diffuses et 50 % purement nodulaires ; dans ces 58 cas, 69 % étaient des atteintes bilatérales et le reste se compose de localisations sur un ou deux lobes pulmonaires du même côté. En parcourant les deux cents publications connues à ce jour, on est souvent frappé par certaines contradictions par rapport à la topographie des foyers adénomateux. Les 30 cas publiés dernièrement par Laipply et Fischer, étaient tous bilatéraux ; ils ont vu 11 fois des formes purement nodulaires, 10 fois des altérations diffuses et 9 fois des modifications combinées.

Cependant il nous semble, qu'entre les deux extrêmes du type nodulaire et du type diffus, de nombreuses formes de combinaison doivent exister, où d'une part le type diffus peut être un résultat d'une confluence intense de nodules plus ou moins grands et d'autre part, dans les types nodulaires, l'image de fusion peut être due à des éléments réactionnels accessoires ; nous avons donc à compter, surtout en matière de radiomorphologie avec un grand pourcentage d'images trompeuses.

Mais il y a aussi des formes diffuses, donc de véritables fusions anatomo-morphologiques : ce sont les formes pneumoniques. Rey dans sa thèse, à propos d'un cas personnel, les a analysées. Il réfute une fois de plus l'opinion que ces "pneumonies cancéreuses", étant de croissance rapide, ne plaçaient pas de métastases ; il dit notamment :

"L'opinion émise que les néoplasmes à expansion rapide, comme les formes pneumoniques, ne métastatiseraient pas, ne s'est pas vérifiée. Nous citerons ici deux observations de pneumonie carcinomateuse sans métastases. Nous y joindrons un cas personnel. Un quatrième exemple prouvera cependant que la pneumonie carcinomateuse est susceptible de métastatiser. Dietrich rapporte l'histoire d'un jeune homme sportif qui à l'âge de 31 ans est atteint d'une toux irréductible. L'examen clinique et radiologique ne révèle à ce moment aucune altération du système bronchique. Subitement, après une marche de nuit survient une dyspnée accompagnée de cyanose. Le malade est emporté en quelques semaines avec signes cliniques d'une pneumonie. Ce diagnostic est confirmé par la radiographie qui révèle "des ombres nodulaires, confluentes et grossières dans les deux poumons". A l'autopsie, l'auteur constate une sorte d'hépatisation ferme qui a envahi de façon plus ou moins massive tous les lobes pulmonaires. L'histologie révèle une dissémination bronchogène d'éléments épithéliaux anormaux, provenant d'une petite cavité creusée dans le lobe inférieur droit. Il s'agit probablement d'un carcinome parti d'une bronchectasie. Les sacs alvéolaires des deux poumons sont farcis de nids de petites cellules épithéliales suspendues entre les filaments de fibrine. L'interstice est resté entièrement intact. On ne trouve pas de cellules anormales dans les vaisseaux, ni dans les voies lymphatiques. Il n'y a pas de métastase.

Bonne nous décrit le cas d'un homme de 30 ans, Chinois, qui meurt en neuf mois d'une "affection pulmonaire cachectique". A l'autopsie, le diagnostic d'un néoplasme pulmonaire était macroscopiquement impossible. Mais l'examen microscopique montrait "une perte totale du tapis cellulo-alvéolaire de tout le poumon gauche et de la majeure partie du poumon droit". Les cellules alvéolaires étaient remplacées par des masses néoplasiques "d'aspect cubique et cylindrique". Ces masses bourraient littéralement les moules des alvéoles et des canaux bronchiolaires. Ici encore, l'interstice n'était pas touché et il n'y avait aucune métastase.

L'observation de Watanabe concerne un homme de 65 ans, présentant à l'autopsie une hépatisation grise de tous les lobes pulmonaires. Histologiquement, on découvre "des éléments adénomateux tantôt d'aspect solide, tantôt de forme papillomateuse". Les métastases sont abondantes : ganglions hilaires, périgastriques et rétropéritonéaux, cerveau, hypophyse et capsules surrénales.

Enfin il cite son observation personnelle dont nous extrayons les passages suivants : il s'agit d'un homme de 69 ans, dessinateur. Au mois de février 1951, il a un épisode fébrile taxé de "grippe". Il ne présentait à ce moment ni toux, ni dyspnée, mais une fatigue très grande qui augmentera encore au cours des mois suivants. Pas de BK dans l'expectoration. En mai, apparaît une toux pénible avec expectoration sanguinolente bientôt accom-

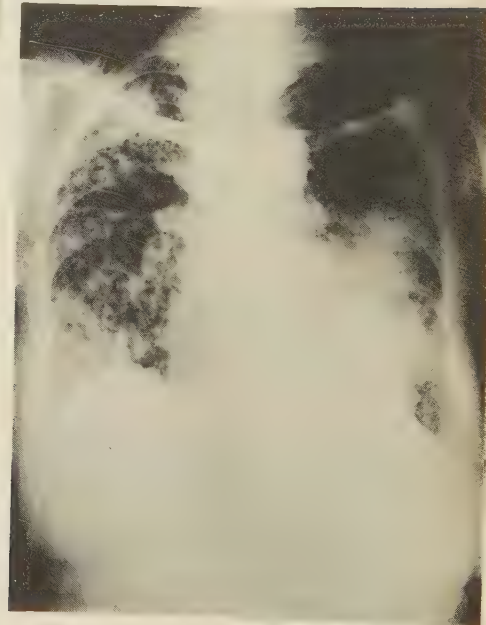
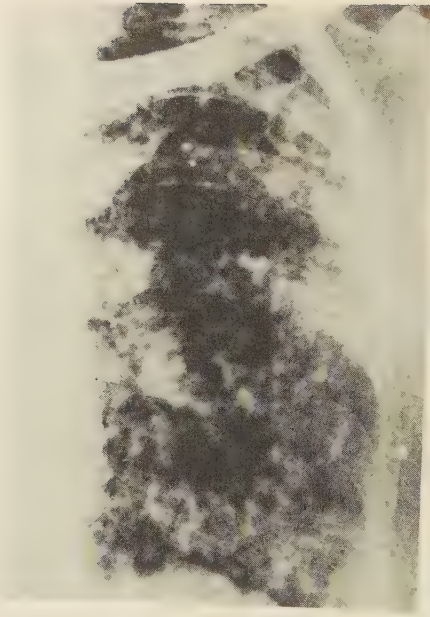


Fig. 2 et 3

Morphologie radiologique de l'ensemble et du détail des foyers néoplasiques alvéolaires. L'architecture des nodules et leur style sont anarchiques et ressemblent à l'image "en tempête de neige" des silicoses.

pagnée de dyspnée. Les crachats deviennent rouillés pour prendre finalement une teinte jaune-verdâtre et devenir muco-purulents. On n'y retrouve plus de sang.

La première radiographie a été faite le 17.5.51. Elle a révélé une asymétrie thoracique avec affaissement fixe de tout l'hémithorax droit. Toute la partie inférieure du champ pulmonaire droit est couverte par une masse d'ombres agglomérées qui ont un aspect ouaté. On distingue nettement dans cet agglomérat un noyau central de la grosseur et de la forme d'une petite mandarine dont le pourtour est nettement tracé. Le triangle phréno-costosinusal montre un voile homogène peu radio-absorbant, sans émousser le sinus, qui s'ouvre encore médiocrement à l'inspiration. Cette image est interprétée comme une zone d'atélectasie périphérique. Le hile droit, entièrement vasculaire, est tiré vers le bas ; le tronc artériel principal sous-hilaire est poussé vers le médiastin. Tout le reste de ce champ pulmonaire droit est emphysémateux. Le poumon gauche également hyperventilé dans toutes ses portions ne présente rien d'anormal ; son diaphragme est parfaitement mobile.

Athérome du bouton aortique. Coeur petit, triangulaire, flasque.

Vu les antécédents anamnestiques, le diagnostic radiologique n'a pas paru difficile. Nous étions en présence d'un carcinome bronchique du lobe inférieur droit. L'étendue de la tumeur et l'état cachectique du malade ont contre-indiqué une intervention chirurgicale. La radiothérapie fut refusée.

Dans le courant de l'année, le processus tumoral s'est développé et a finalement atteint le poumon opposé.

La radiographie du 5 octobre 1951 nous montre cette bilatéralisation.

Le processus a maintenant envahi en bloc le lobe moyen droit qui bombe son interlobium en "toiture courbe". Le lobe inférieur dénote jusqu'à hauteur du hile un dessin macronodulaire qui conflue en certains endroits et qui laisse clairement apparaître des unités acineuses rondes, très radio-absorbantes, là où il n'y a pas de surprojections gênantes. L'absence de tout dessin strié nous incite à conclure que le processus épargne les espaces lymphatiques. Du côté gauche, où un nouveau complexe d'essaimage se voit, le dessin acineux est encore plus démonstratif. Il y a là une véritable image radio-anatomique des moules acineux bourrés de matière néoplasique.

L'état du malade empirant, l'hospitalisation a lieu le 9 janvier 1952.

Le patient n'accuse aucune douleur ; il est fortement dyspnéique et présente une cyanose très marquée du visage, des muqueuses et des extrémités. Il tousse continuellement et expectore beaucoup. La température est normale.

T A H : 8,5/5. A l'auscultation pulmonaire, on note une matité de l'hémithorax droit remontant jusqu'à l'épine de l'omopla-

te. A gauche, submatité au niveau de la partie moyenne. Les vibrations sont mieux transmises à droite, où la respiration est très faible. Nombreux bruits adventices des deux côtés ; au sommet gauche, un souffle tubaire discret.

Le foie dépasse le rebord costal de trois travers de doigts, la rate n'est pas augmentée. Vitesse de sédimentation : 82 - 99. Hémogramme 3.600.000 globules rouges ; 70 % hémoglobine ; 9.400 globules blancs dont 10 % non segmentés. Dans les urines, légères traces d'albumine ; cylindres granuleux ; présence de sang. L'urée sanguine à 2,75 à l'entrée, est montée progressivement jusqu'à 3,87. Une ponction de la plèvre droite a retiré 50 cc d'un liquide de couleur sirop de framboise, trouble : Rivalta positif (15 gr/l d'albumine). Pas de cellules néoplasiques dans le sédiment.

Le cliché pulmonaire montre toujours des agglomérats qui ressemblent à des morceaux d'ouate, flottant dans l'eau, faisant des ombres parfaitement rondes qui varient entre la grosseur d'une pomme et celle d'une lentille. Les plus petites se trouvent à la périphérie des masses compactes. Les parties apicales sont libres et présentent un emphysème intense. Pas de masses hilaires ; pas de dessin strié de l'interstice.

Quelques jours avant l'exitus, la température oscille autour de 39 °. Pendant toute la durée de l'hospitalisation, le malade a reçu de la pénicilline et de la streptomycine pour agir sur l'infection secondaire : analeptiques et calmants.

Résumé de l'autopsie *

Pneumonie carcinomateuse des deux poumons avec siège de départ probable d'une bronche périphérique du lobe inférieur droit.

Dilatation cardiaque globale ; début de coeur tigré. Début de stéatose dans un foie qui présente une atrophie brune. Rate infectieuse. Vésicule exclue par un calcul situé à l'embouchure du cystique. Hypertrophie du lobe moyen de la prostate.

Quant à l'histologie de l'adénomatose, celle-ci présente un problème simple, car il s'agit d'une structure tumorale sans complications. Cependant, cette structure a des traits caractéristiques fondamentaux. Un des plus frappants réside dans le fait que la tumeur adénomateuse n'est pas dotée d'un stroma propre ; celui-ci est fourni par la charpente pulmonaire. En effet, il n'y a pas d'anarchie du canevas du poumon ; la structure de ce dernier est respectée et l'intégrité du parenchyme pulmonaire préservée. De cette sorte les septa et les parois alvéolaires maintiennent leur caractère original, à moins qu'ils affichent, de temps en temps, un épaississement scléreux, plus ou moins accentué. Cependant certains auteurs, tels que Laipply et Fischer ont parlé, dans certaines de leurs observations, d'infiltrats lymphocytaires dans les septa alvéolaires ; mais la majorité des publications défend le

* Institut de pathologie : Dir. Prof. E. Rutishauser

point de vue de l'intégrité absolue du canevas pulmonaire. L'aspect général du néoplasme est celui d'une coulée continue et homogène, sur les parois des alvéoles, de nombreuses cellules en une rangée ou à la manière de petites papilles, en majorité cylindriques. Ces cellules néoplasiques ont été décrites riches en mitoses ; mais celles-ci peuvent aussi être peu nombreuses. Il y a, comme on voit, dans l'adénomatose de nombreuses contradictions de détail ; mais les grandes lignes de la tumeur se voient décrites partout de la même façon. Il y a un second caractère, très spécifique, à relever : c'est la production de mucus des cellules néoplasiques de type cylindrique. C'est pourquoi, nous en avons déjà parlé ; les alvéoles peuvent être bourrés d'une masse visqueuse.

Il est curieux de voir encore que le revêtement cellulaire n'est pas très adhérent à leur fond ; en effet il arrive, très souvent, que leur coulée se détache aisément de la paroi alvéolaire, qu'elle peut même se briser à certains endroits et qu'elle flotte, en lambeaux, dans la lumière de l'alvéole. Ainsi il arrive que ces lambeaux se détachent complètement de leurs contingents et sont poussés vers d'autres sacs alvéolaires, exempts de toute altération pariétale, dans lesquels on les découvre sous forme de débris cellulaires solitaires ou agglomérés en petites boules. Cependant on soupçonne ces éléments tumoraux "émigrés" d'être à la source des lipophages intra-alvéolaires décrits par Good et ses collaborateurs.

A côté d'une certaine uniformité cylindrique on peut encore constater, dans certains cas, une polymorphie cellulaire abondante. Dans ce cas, il s'agit de cellules à grand volume, dont les noyaux, aussi géants, sont polymorphes et hyperchromatiques ; ces mêmes cellules hébergent, parfois, plusieurs noyaux, alors plus petits, intercalés entre des cellules géantes polynucléaires. Kahlan se demande si ces derniers éléments sont vraiment de nature néoplasique ou s'il ne s'agit pas là de cellules géantes à corps étrangers.

Le même auteur a encore décrit dans les alvéoles, tapissés d'éléments néoplasiques, des leucocytes plurilobés, donc polynucléaires, qu'il interprète comme des éléments d'infiltrats pneumoniques aigus. Mais il insiste spécialement sur les nécroses apparaissant dans certains districts tumoraux. Ces nécroses n'intéressent pas seulement les altérations néoplasiques, mais en même temps aussi, les contingents parenchymateux proprement dits. Ainsi s'explique la naissance de pertes annulaires, à la manière de cavernes, telles qu'elles ont été constatées dans les cancers alvéolaires par Voluter et Rymlin et qu'on peut trouver également dans le cas décrit par Rey.

Ces pertes structurales sont, comme dans certaines formes épidermoïdes des cancers bronchiques, dues à une nécrose de liquéfaction.

Le processus néoplasique n'est pas strictement localisé sur les sacs alvéolaires ; les bronchioles respiratoires sont, dans la règle, incluses dans l'altération tumorale. C'est pourquoi bon nombre d'auteurs, partisans du démarrage bronchiolaire du cancer alvéolaire, confèrent à ce dernier un rôle histogéné-

tique secondaire, tout en admettant une prépondérance de "l'expression alvéolaire" des néoplasmes d'origine bronchiolaire.

Gardiol, dans sa thèse discutant du problème mésenchymateux et épithélial de la cellule alvéolaire, dit notamment : il n'y a vraisemblablement pas de revêtement continu chez l'homme adulte sain, et il soutient l'idée que les petites cellules granuleuses ont des propriétés à la fois épithéliales et mésenchymateuses. Low, utilisant le microscope électronique, note que les cellules alvéolaires du rat sont munies de fins prolongements qui, assurant la continuité, se rejoignent en avant des capillaires et sont indépendants de la lame protoplasmique endothéliale sous-jacente ; ces expansions s'amincissent parfois au point de devenir invisibles, leur existence est alors cependant supposée par le fait qu'il n'y a nulle part d'arrêt brusque dans le contour cellulaire. Von Hayek décrit les mêmes prolongements épithéliaux qui seraient le signe d'un état fonctionnel particulier de la cellule alvéolaire ; présents chez l'animal atropinisé, ils disparaissent sous l'effet de l'adrénaline ou de l'anoxémie.

"L'opinion du physiologiste est également précieuse pour notre propos. Car, s'il a besoin, pour expliquer le mécanisme de la respiration, d'un épithélium fonctionnel doué de propriétés analogues, par exemple, à celles de l'épithélium rénal, l'histologiste et le pathologue seront obligés de considérer, comme le fait Bard, les cellules septales comme un épithélium et même de les doter de prolongements membraniformes assurant la continuité. Or les physiologistes unanimes (Binet, Best et Taylor, Sodeman) considèrent la paroi alvéolaire comme une simple membrane de filtration à travers laquelle les gaz diffusent selon les lois physiques. Ils relèvent cependant (Binet) que les cellules septales ont des caractères les rapprochant des éléments glandulaires (chondriome abondant, granulations lipodiques) et qu'elles ont un rôle important à jouer dans le métabolisme des graisses. Nous n'avons donc encore une fois pas de renseignements univoques".

Dietrich a attiré l'attention sur un fait assez intéressant. Il a pu constater dans les parages limitrophes des néoplasmes alvéolaires, près de la transition des éléments néoplasiques dans les alvéoles aérés, des petites couches homogènes sur lesquelles se posaient, de façon relâchée, les cellules tumorales. Il a interprété ces couches, comme étant un produit fibrineux réactionnel situé entre la paroi alvéolaire et les éléments cancéreux favorisant, tel un médium de culture, la fixation et la croissance de ces cellules charriées à l'intérieur des aires alvéolaires. D'autre part, nous devons encore mentionner les observations de Cheek et Muirhead quant à leur présence dans deux adénomes bronchiques, macroscopiquement visibles dans des poumons farcis d'adénomatose ; ils pensent que ces tumeurs sont éventuellement une forme bronchique de l'altération alvéolaire.

2. Evolution anatomo-clinique

Si l'on compare le tableau anatomo-clinique de l'adénomatose avec celui des cancers broncho-pulmonaires on est frappé d'emblée par une grande dissemblance des symptômes cliniques, radio-

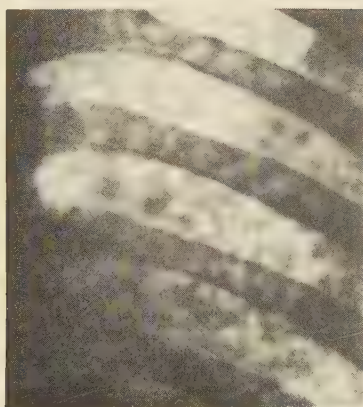
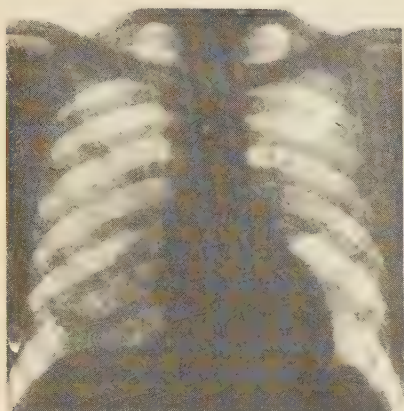


Fig. 4 et 5

Images radiologiques d'une silicose (Encyclo. médico-chir. App. resp. cliché 32.450 A 30).

Voyez la similitude frappante entre nodules silicotiques et nodules adénomateux (Fig. 2 et 3).

logiques et anatomiques des deux espèces néoplasiques.

Cependant il faut souligner le fait qu'en matière de cancer pulmonaire en général, quelle que soit sa nature, il est impossible, dans tous les cas de fixer, même approximativement, le début anatomique de ces altérations. C'est pourquoi il est difficile de vouloir établir des points de comparaison valables concernant les débuts et les phases finales entre les différentes formations néoplasiques du poulmon.

Il n'est donc pas étonnant de trouver, chez les auteurs, des appréciations fort divergentes quant à la durée d'évolution de l'adénomatose elle-même. Cependant il est intéressant de donner quelques indications.

L'ensemble du tableau anatomo-clinique des cancers du poulmon tient non seulement compte de la lésion locale, mais aussi des essaimges lointains de métastases.

D'après Voluter il y a une loi de compensation qui compte pour les tumeurs unipolaires, c'est-à-dire celles qui forment une masse cohérente et qui est aussi valable pour les néoplasmes pluripolaires, c'est-à-dire pour les formations néoplasiques qui placent très tôt des métastases hématogènes hétérotopes. Celles-ci, en un clin d'oeil, deviennent énormes (soit par leur nombre, soit par leur volume), tandis que la tumeur mère reste, jusqu'au dénouement fatal, insignifiante et inchangée. Ainsi on a parfois l'impression qu'à toutes ces tumeurs pulmonaires une énergie expansionnelle dosée est inhérente. Celle-ci peut être déterminée par une unité-masse. Cette dernière peut se résumer, en fin de compte, soit par une formation unipolaire (masse cohérente), soit par une formation pluripolaire (masse issue du calibre de la tumeur mère additionnée ou aux calibres des différentes métastases).

Dans les cancers pluripolaires se rangent également les formes multicentriques.

Dans les formes unipolaires du cancer pulmonaire, l'énergie expansionnelle est concentrée sur un plan. Dans les formes pluripolaires, elle est éparpillée, mais non amoindrie. Au contraire, les manifestations multicentriques en sont témoin ; ce sont elles d'ailleurs qui sont les plus désastreusement malignes ; elles ne sont que très rarement saisissables par la chirurgie.

Dans le comportement métastatique nous sommes arrivés à la conception suivante : les cancers broncho-pulmonaires présentent généralement une énergie expansionnelle dosée.

Virchow a défendu ce point de vue pour expliquer certains côtés physio-pathologiques des tumeurs malignes ; il parle d'une "unité-masse". "Cette masse peut se résumer, en fin de compte, soit par une formation unipolaire, cohérente, soit par une formation pluripolaire". (Rey) Elle constitue le volume de la tumeur mère et est à additionner au nombre et au calibre des métastases homo- et hétérotopes. D'ailleurs Kalbfleisch a observé une tumeur bronchique dans sa phase d'aboutissement qui a duré deux ans et demi. La masse n'avait plus changé, une fois son volume atteint.

Willis cite dans ce même ordre d'idées les observations faites par Mac Farland quant aux tumeurs mixtes des glandes salivaires. "C'est-à-dire que les récidives sont plus aptes à se produire après extirpation de petites tumeurs que de grandes ; et Mac Farland conseille de ne pas enlever les tumeurs avant qu'elles aient atteint la taille d'un citron... Plus la tumeur sera petite, plus il sera probable que la formation tumorale de la glande salivaire sera incomplète et encore en voie de progression, ou que des foyers tumoraux satellites non encore confluents avec la masse principale soient présents. Donc plus grande sera la probabilité qu'une simple énucléation laisse derrière elle les germes d'une croissance tumorale ultérieure. D'autre part, lorsqu'on permet à une tumeur d'atteindre un certain degré de croissance avant de l'extirper, elle aura incorporé la totalité du champ tissulaire potentiellement néoplasique et sera plus complètement encapsulée ; donc son énucléation sera moins apte à laisser en arrière les germes d'une croissance ultérieure".

Le pôle central de la tumeur fait une unité biologique avec les pôles lointains du néoplasme pulmonaire. Cependant dans notre étude de l'adénomatose, nous avons préféré envisager l'étude des mécanismes métastatisants dans un chapitre spécial (voir chapitre 5). Nous avons détaché cette question de la discussion anatomo-clinique pour la raison que l'adénomatose, qui ne sème pas de métastases hétérotopes, est considérée comme une forme spéciale appelée bénigne, de l'ensemble des expressions morphologiques de sa forme dite maligne, caractérisée pour sa tendance métastatisante.

La moyenne chronologique des symptômes cliniques et morphologiques, donc ce qu'on appelle communément la période patente, est dans les cancers pleuro-pulmonaires ordinaires, sans tenir compte de leur architecture, de 5 mois environ. Ce chiffre a été avancé après de minutieuses recherches par Rigney d'Aunoy, Pearson et Halpert ; il est assez contesté. Mais dans cette sorte de calculs il faut toujours penser à la composition des données statistiques. Il y a des auteurs qui étaient en présence d'altérations à marche rapide, d'autres, dans une plus grande proportion, à des cancers à marche lente. C'est pourquoi les chiffres avancés par les différents auteurs sont souvent si discordants. Dans le matériel de l'Institut pathologique de Genève, Voluter parle d'une moyenne de période patente, pour tous les cancers pulmonaires observés, des adénomatoses incluses de 12 à 15 mois en chiffres ronds. Ce problème qui vise la durée moyenne des tumeurs autonomes du poumon, est compliqué par le fait qu'on peut compter en moyenne encore une période latente de 9 mois environ, cela veut dire le temps écoulé entre le début anatomique de la maladie et son diagnostic. Le diagnostic précoce dépend d'une part du niveau intellectuel du malade et de l'expérience du médecin consulté et, d'autre part, des moyens judicieux employés à temps pour préciser la nature de l'altération pulmonaire. Dans les cancers pluripolaires le premier signe d'alarme est, dans la règle, l'apparition d'une métastase hétérotopes qui peut poser uniquement des problèmes neurologiques, osseux ou abdominaux.

Si déjà nous trouvons dans les cancers ordinaires du poumon de si importantes dimensions par rapport à leur comportement anatomo-clinique, nous en verrons encore de plus discordants dans les

évolutions des adénomatoses. Et ceci est évidemment dû aux grandes difficultés que nous rencontrons à les connaître assez tôt, pour ne pas dire que la plupart d'entre elles ne sont pas reconnues intra vitam. Pour ces raisons, peut-être, nous trouvons dans la littérature des observations d'adénomatoses dans lesquelles l'évolution a été soit de courte durée, ou, au contraire, de durée extraordinairement longue. Mais il ne faut pas croire que l'évolution rapide d'une part et la longue durée d'autre part soient dues à des critères histologiques ; non que dans l'une ou l'autre éventualité les images histologiques soient différentes pour arriver à des situations opposées. Morphologiquement les mêmes éléments, topographiquement les mêmes atteintes et progressions dans les districts pulmonaires et dans les régions réceptrices de métastases peuvent aboutir à des tableaux anatomo-cliniques différents.

Il y a donc là un problème biologique captivant. Pour expliquer ce phénomène, certains auteurs croient à un frein opposé à l'effet destructeur des formations néoplasiques, freins qui considéreraient dans l'organe atteint ou peut-être dans le terrain général. Toujours est-il qu'on a longtemps douté du caractère véritablement cancéreux de l'adénomatose ; car nous venons de voir qu'une longue durée et l'absence de métastases plaident contre la malignité de l'altération alvéolaire. Ce doute a été exposé longuement, dans la thèse de G. Riffat, intitulée : Proliférations épithéliales intra-alvéolaires de type bronchique ; adénomatosis et soi-disant cancer alvéolaire. En d'autres termes, lorsqu'on tient compte de la structure régulière et cylindrique des cellules tumorales du cancer alvéolaire, on est tenté de lui conférer le terme de tumeur maligne facultative. Pour ces raisons, certains auteurs tels que Freedman, Morris, Gagné et Swan ont choisi le terme de "pulmonary adenomatosis" qu'ils élargissent, seulement en présence de métastases, du mot "cancerous". D'autres, tels que Davis et Simon pensent que les métastases réglementaires ne se sont pas produites, parce que le malade a succombé par une maladie intercurrente, avant que ces métastases aient pu se produire. Mais pareille opinion semble erronée, car combien longue peut être l'évolution d'une adénomatose sans que celle-ci sème des colonies soit dans les ganglions hilaires ou sur la plèvre, soit dans d'autres organes.

Kahlan défend le point de vue que l'adénomatose peut être une altération alvéolaire à la fois bénigne ou maligne ; cette même opinion est d'ailleurs défendue par deux connaisseurs de cette maladie : Laipply et Fisher. Pourtant pour eux il s'agit d'une tumeur qualifiée de bronchiolo-alvéolaire.

Pourtant l'adénomatose nous pose encore un autre problème : Dans les tumeurs malignes, l'anatomiste cherche à déduire un certain degré de malignité d'après la polymorphie cellulaire ; car les formations néoplasiques à architecture histologique régulière ont une moindre tendance à métastatiser. Cependant tous ces critères sont caducs en présence de l'adénomatose ; ici il est impossible de faire des déductions quant à leur potentiel métastatisant d'après une structure régulière des éléments néoplasiques et Kahlan de tirer de cet état la conclusion que les conditions histologiques de l'adénomatose sont à mettre en parallèle avec les hyper-

néphromes (il dit : "carcinomes rénaux hypernéphroïdes") et avec les tumeurs de la thyroïde, dans lesquelles il est impossible de trancher leur malignité d'après la structure de leur image histologique.

Quant à l'histogenèse des cancers alvéolaires, nous trouvons encore dans la littérature des allusions qui ont suscité nombre de polémiques, c'est-à-dire l'éternel problème du caractère épithélial ou mésenchymateux de la cellule alvéolaire elle-même.

Donc la prolifération maligne de la cellule est-elle issue de la cellule alvéolaire elle-même ou s'agit-il d'une poussée intra-alvéolaire d'un néoplasme venant de la bronchiole avoisinante ?

Dans le cadre de ce travail, nous nous contentons de quelques mises au point.

Laissons le mot à Gardiol, dont l'opinion semble rassembler le plus de suffrages :

"La preuve décisive que, dans certains cas tout au moins, l'épithélium pathologique tapissant la paroi de l'alvéole est d'origine locale et non bronchiolaire, est fournie par la présence d'un épithélium revêtant les alvéoles sous-pleuraux et seulement le long de la paroi externe, lors d'épaississement inflammatoire ou fibrotique de la plèvre viscérale. Dans de tels cas, l'origine bronchiolaire est exclue, même en admettant l'existence de cellules épithéliales aplaties dans les conduits alvéolaires. Le fait que les cellules alvéolaires phagocytent parle fortement en faveur d'une origine conjonctive. Mais, justement, ce caractère macrophagique est nié par les auteurs qui croient à la nature épithéliale du revêtement alvéolaire, comme El Gazayerli ou Bell, qui n'ont pas observé de phagocytose dans les cas de pneumonie lipidique. Remarquons d'ailleurs que la phagocytose n'est pas uniquement l'apanage du mésenchyme. Duthie l'a décrit dans l'épithélium bronchique de la souris".

L'étude du revêtement alvéolaire dans la pathologie humaine nous montre donc un type cellulaire doué de potentialités à la fois épithéliales et mésenchymateuses.

Eprouvons maintenant l'argument embryologique. Un premier écueil gît dans le fait que l'examen du poumon dans les derniers mois de la vie foetale est difficile. D'où les opinions si divergentes des auteurs. La théorie nous paraissant la plus conforme aux faits, celle de Barnard et Day, est admise actuellement dans ses grandes lignes par les embryologistes et les spécialistes en pathologie foetale et néonatale (Potter, Morison, Arey). Au cinquième mois de la vie intra-utérine, l'épithélium, jusqu'alors continu, devient discontinu parce que les capillaires dont la croissance est activée par les premiers mouvements respiratoires du fœtus (Ham et Baldwin), se créent une route à travers le revêtement jusqu'à la lumière alvéolaire. Le point obscur est le sort réservé à l'épithélium embryonnaire. En particulier les petites cellules granuleuses de l'alvéole de l'adulte, celles qui nous préoccupent au premier chef, sont-elles des restes épithéliaux ou

des éléments conjonctifs adaptés ? Barnard et Day croient à une provenance mésenchymateuse. Wenslaw, par contre, admet leur origine épithéliale en mettant en évidence chez elles et dans l'épithélium primitif du cinquième mois, des grains lipodiques d'une nature soi-disant spécifique et qui seraient la preuve d'une activité sécrétoire. D'autres auteurs, tels que Cooper ou Bensley et Groff, ont vu un épithélium continu chez l'homme et l'animal jusqu'à terme et même chez des adultes. Mais les photographies qu'ils en donnent ne sont pas concluantes. Rose croit avoir vu se former les alvéoles au sein du mésenchyme et indépendamment des bourgeons bronchiques. Mentionnons enfin que, d'après Waddell, bronches et alvéoles ont une origine commune, le mésenchyme, dont les cellules se chargent de glycogène, puis viennent s'appliquer sur le cylindre bronchique primitif ; ce dernier s'accroîtrait ainsi par appositions successives de cellules conjonctives.

Revenons, en guise de conclusion, à l'évolution clinique de l'adénomatose. Nous trouvons ici des analogies avec la symptomatologie des cancers bronchiques : la toux est un des premiers symptômes subjectifs ; elle peut être accompagnée d'expectorations plus ou moins abondantes dès la première heure ; mais elle peut être sèche.

Citons encore Gardiol qui a réuni le tableau clinique en se référant à Swan et Weir de la façon suivante :

Après la toux il faut signaler, dans la période patente, fièvre, dyspnée, faiblesse, perte de poids, douleurs thoraciques, cyanose, hémoptysies.

"Sur 12 cas, Good et collaborateurs relèvent : toux, 12 fois ; expectorations et dyspnée, 8 fois ; hémoptysies, 5 fois. Ces symptômes se retrouvent tous dans l'histoire des cancéreux pulmonaires ou des malades atteints d'une infection respiratoire chronique. Pour le carcinome bronchique par exemple, Salzer et collaborateurs indiquent comme symptômes initiaux, par ordre de fréquence : toux, fatigabilité et perte de poids, douleurs, expectorations, fièvre, dyspnée, hémoptysie. Le seul symptôme pathognomonique de la tumeur alvéolaire se rencontre dans un peu plus du quart des observations. Il s'agit d'une expectoration très abondante, blanchâtre, spumeuse, dont le volume peut atteindre, par jour, un litre (Weir) et même 1.800 centimètres cubes (Liebow).

L'examen du malade, de même que les épreuves usuelles de laboratoire, ne permettent pas de poser un diagnostic précis. L'auscultation et la percussion du thorax font parfois déceler une condensation pulmonaire ou un épanchement pleural. D'autres fois, on n'entend que des râles plus ou moins nombreux et crépitants. Signalons en passant une leucocytose parfois élevée et une vitesse de sédimentation souvent accélérée (5 fois sur les 8 cas de Good et coll.). Ces résultats sont à mettre en relation avec une infection surajoutée".

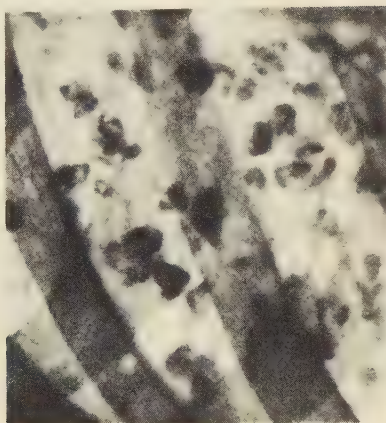
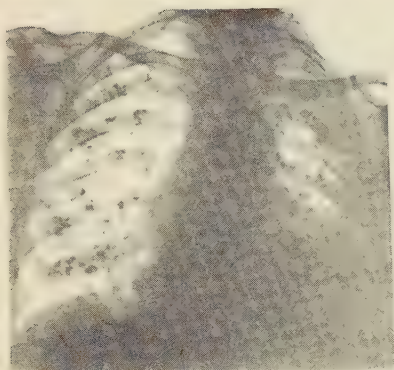


Fig. 6 et 7

Foyers adénomateux calcifiés ressemblant aux images classiques de cysticercose (Cas Ziegler, Fort. Röntg., 82, 780, 1955).

3. Fréquence de l'adénomatose selon le sexe

L'adénomatose a, comme nous venons de le voir plus haut, une certaine individualité statistique. Elle frappe davantage le sexe féminin.

D'après Swan, le pourcentage hommes-femmes est de 1 à 1,25. Il a observé 27 cas d'adénomatose parmi lesquels il a noté 12 hommes et 15 femmes.

Griffith, Mac Donald et Clagett ont publié 51 observations concernant une récolte choisie dans la littérature mondiale et 7 cas personnels, dont la répartition entre les deux sexes est la suivante : homme 1 ; femme 1,4.

D'après les chiffres de Kahlan, se basant sur 44 adénomatoses, le pourcentage est à peu près le même : homme 1 ; femme 1,75. Nos recherches à l'Institut pathologique de Genève se portent sur 5 cas d'adénomatose dont 3 femmes et 2 hommes.

Il est donc frappant de voir la prédominance féminine relative sans restriction dans les statistiques de tous les auteurs qui se sont occupés du même problème. La répartition entre les deux sexes des cancers bronchiques, en prenant une moyenne, est 4,2 dans le sexe masculin et de 1 dans le sexe féminin. Ces chiffres soulignent une fois de plus la situation réservée à l'adénomatose parmi les altérations néoplasiques du poumon.

Mais nous trouvons encore une autre individualité statistique à cette tumeur :

4. La fréquence par rapport à l'âge des patients

Le cancer bronchique atteint son point culminant dans les années qui suivent la soixantaine. Or on ne peut pas nier que ce point se situe, dans l'adénomatose, avant la sixième décade.

Riffat publie les chiffres suivants :

61 % dans la cinquième décade

11 % dans les troisième et sixième décades

5 % dans les première et deuxième décades.

Geschickter et Denison indiquent, sur 18 cas, la moyenne d'âge autour de 40 ans ; Good et Mac Donald, Clagett et Griffith situent leurs 12 observations entre 30 et 62 ans ; l'âge le plus intéressé est pour eux la 49e année. Kahlan indique, dans les mêmes conditions, la 50e année. Le point culminant dans la fréquence de l'adénomatose, par rapport à l'âge, doit donc être situé autour de la cinquième décade.



Fig. 8

Exemple d'une adénomatosose à foyers miliaires de petits calibres (Cas Voluter-Rywlin; J. de Rad., 32, 826, 1951).

Le caractère nodulaire de l'altération néoplasique est très accentué. Radio-absorption en "têtes d'épingles". Très peu de confluence. On distingue nettement dans la partie inférieure des foyers agglomérés une cavité en forme d'amande. (Nécrose de liquéfaction).

5. Métastases

En divisant les cancers broncho-pulmonaires, d'après leur comportement biologique, en tumeurs uni- et pluripolaires, Volu-ter a envisagé dans leurs dynamismes expansionnels des tendances métastatisantes spéciales. Dans les néoplasmes pluripolaires la vague qui emporte les éléments de colonisation hétérotypes est spécialement brutale. Ici la vis à tergo étant très puissante toute l'expression biologique est déviée vers le principe métastatique.

C'est pourquoi nous sommes en présence de colonisations massives dans les organes récepteurs. Mais lorsqu'on étudie les péripéties métastatiques des cancers pulmonaires en général, on est tenté de présumer deux mécanismes différents : un lymphotrope et un hémotrope. Le type lymphotrope se voit dans les métastases de débordement ou saturation, l'hémotrope dans les métastases de complément ou de compensation.

L'apparition précoce de la métastase de débordement dans la capsule surrénale s'explique aisément par la connexion de cette glande avec les systèmes lymphatiques intrathoraciques.

De divers points des surrénales se détachent, d'après Kumita, Delage et Grégoire, des lymphatiques qui traversent le diaphragme et se terminent dans un ganglion intrathoracique qui siège, soit dans l'espace rétro-aortique, soit dans la région paravertébrale postérieure.

Cet auteur a imaginé le poumon comme étant un grand réservoir et les organes récepteurs comme des vases plus petits dans lesquels se déversent les métastases, s'écoulant du réservoir pulmonaire principal.

Dans une figure bien démonstrative, il montre le grand vase représentant le volume pulmonaire global et trois petits vases représentant le parenchyme d'organes réputés pour leur réceptivité des métastases pulmo-cancéreuses (foie, os, tissu nerveux, capsules surrénales).

Dans sa figure la masse noire est constituée par un néoplasme pulmonaire massif et cohérent, ayant atteint son maximum unifié de croissance sur territoire pulmonaire. Il n'a pas fait de métastases ; exemple d'un cancer unipolaire, aboutissant au dénouement fatal, sans métastases hétérotopes.

Dans une seconde figure il montre une expansion maximum du cancer unipolaire, avec résistance favorable de l'organisme qui prolonge la vie. Dans ce cas, l'énergie expansionnelle du néoplasme est freinée sur le territoire pleuro-pulmonaire, où il a épuisé son potentiel de croissance (matrice physio-anatomique).

Dans la troisième figure, les métastases hors du poumon ne se manifestent que lorsque l'énergie expansionnelle déborde le cadre pulmonaire dans la phase d'aboutissement. Ces métastases, dites de débordement, diminuent graduellement dans les organes successivement frappés : par exemple foie, reins, capsule surrénale,

pancréas. La "vague" métastatique s'épuise en déferlant, car la vis à tergo est faible. (Exemple d'un cancer unipolaire avec métastases finales, dites aussi de saturation).

Dans une quatrième figure, le néoplasme a une tendance expansionnelle a priori extra-pulmonaire. La métastase hétérotope apparaît donc vite, mais il se produit très tôt un équilibre de proportions entre les deux pôles. Nous voyons généralement un seul système extra-pulmonaire frappé massivement : os, ou système nerveux. (Exemple d'un cancer bipolaire équilibré par métastases de complément avec pôle extra-pulmonaire prépondérant).

La figure 5 montre une extrapolation plus importante que dans la figure 4. Ici le pôle pulmonaire est peu important ; le pôle hétérotope du néoplasme est réparti dans deux systèmes vitaux de l'économie : exemple d'un cancer pluripolaire, dont les pôles extra-pulmonaires peuvent être réduits, par exemple, au foie ou aux reins.

Enfin la dernière figure montre le maximum d'une extrapolation avec tumeur originaire minime (voir Gilbert et Voluter, Ann. de Méd., 3, 101, 1948) et des métastases de complément dans plusieurs systèmes organiques à proportions égales (os, foie, rein, capsules surrénales, pancréas, cerveau, etc.).

Dans cet ordre d'idées, il faut encore dissocier les adénomatoses d'après les principes suivants :

1. Celles qui ne font pas de métastases, ni homotopes, ni hétérotopes ;
2. Celles qui ne font que des métastases homotopes (ganglions hilaires, séreuses intrathoraciques) ;
3. Celles qui font uniquement des métastases hétérotopes, et enfin
4. Celles qui réunissent les conditions 2 et 3.

Nous venons de voir que certains auteurs appellent toutes les adénomatoses n'ayant placé des métastases ni homo- ni hétérotopes : bénignes, celles qui se caractérisent par des métastases, quel que soit leur point de départ de fixation : malignes.

De ce point de vue naquirent des polémiques, dont nous trouvons des échos détaillés dans la thèse de Riffat.

Citons cet auteur qui a par ses recherches particulièrement approfondit le problème.

Il l'a divisé en quatre points, que nous citons, dans les termes propres de l'auteur.

Premier point : Thèse uniciste

"Il n'y a pas de différence entre cancer alvéolaire et adénomatosis.

L'histologie, à côté de formes nettement tranchées en malignes et bénignes, offre de nombreux exemples où il est difficile de classer avec précision les altérations cellulaires, ce que ne traduisent pas toujours les statistiques qui tranchent pour ou contre ; si l'on admet cette restriction, il est facile de comprendre que certaines formes peu malignes histologiquement, mais avec des métastases extra-pulmonaires, peuvent poser le problème de l'authenticité de l'adénomatosis. C'est ce qu'affirment un certain nombre d'auteurs dont Smith et Watson qui prétendent qu'on n'a jamais pu décrire un cas d'adénomatosis vrai (c'est-à-dire sans altération cellulaire évoquant le néoplasme et sans métastase), il y a toujours des éléments qui font soupçonner la malignité. A vrai dire, jusqu'en 1939, les auteurs qui ont étudié la question ne semblent pas faire la distinction, ils décrivent des proliférations alvéolaires avec ou sans métastases, et pour eux la nature néoplasique ne fait aucun doute, la partie la plus embarrassante du problème leur paraît l'histogénèse. Mais en 1939, Bonne attire l'attention sur la ressemblance morphologique entre ces "cancers du poumon" et l'adénomatosis ovine ou jaagziekte ; depuis lors l'hypothèse a été constamment soulevée".

Deuxième point : La maladie animale appelée jaagziekte

Elle a d'abord été étudiée en Afrique du Sud, mais il semble que l'on en ait trouvé des équivalents dans le monde entier. Nous citerons les travaux de Mac Fadyean (1894), de Robertson (1904), de Mitchell (1915), de Koch (1924), de Cowdry (1925) sur le mouton. Theiler en a décrit une variété équine.

En Islande, Dungall, Gislason, Taylor, Olafson ont étudié une adénomatose épidémiologique, tandis qu'en Amérique, Marsch décrit la pneumonie progressive de Moutana, et qu'en France, Lesbouvries et Bonnac, Lucane, isolent la bouhite des landes. Il s'agit d'un groupe de maladies, plutôt que d'une seule et même maladie.

Dans la jaagziekte vraie l'animal présente une incubation de six à huit mois, puis apparaissent une toux sèche et la dyspnée, bientôt suit une phase humide où le mouton rejette des mucosités abondantes par les naseaux, présente de gros râles humides ; l'état général se détériore rapidement, et l'évolution se fait en quelques semaines vers la cachexie et la mort ; l'évolution peut cependant être plus traînante et durer plusieurs mois. Lorsqu'on examine les poumons, ils sont parsemés de nodules blanchâtres, et l'examen histologique montre des alvéoles bordés de cellules de type épithélial. Nous avons eu en main une coupe de Cowdry sur laquelle on voit parfaitement l'épithélium parasite, on doit noter d'ailleurs que les cellules sont tantôt cylindriques hautes, tantôt cylindriques basses.

La maladie animale est certainement infectieuse ; en effet on peut contaminer un mouton sain en le mettant en contact avec un mouton infecté ; Wood et Pierson, après Dungall et Taylor, signalent que toutes les races de mouton ne sont pas également réceptives ; en Islande, la race gottorp est plus sensible que la race adolb.

Les tentatives de transmission expérimentale ont par contre toutes échoué à l'exception d'un cas de Dungall et Taylor où ces auteurs considèrent que l'inoculation est probablement en cause dans l'apparition de la maladie ; par ailleurs, Theiler a pu établir les relations de la variété équine avec une herbe d'Afrique du Sud.

A part ces faits qui ne permettent pas de mettre en doute la nature infectieuse, on n'a aucune information précise sur l'agent causal que l'on suppose être un virus.

Troisième point : Thèse dualiste

Connaissant la maladie animale et sa presque identité morphologique avec la maladie humaine, certains ont avancé que la maladie humaine était analogue.

En effet, un certain nombre de faits reçoivent alors une explication immédiate.

Ce seraient des poumons en mauvais état de résistance, mutilés fonctionnellement qui seraient sensibles au virus, d'où la fréquence des antécédents pulmonaires. Chez les individus morts d'adénomatose, on voit en effet signaler la tuberculose, les troubles de ventilation de cause variée, les bronchites à répétition, les malformations des bronchioles de types embryonnaires qui joueraient le rôle d'appel à l'infection. Même le soi-disant cancer alvéolaire pourrait à la rigueur recevoir une tentative d'explication, car on sait que Grumbach, qu'Aynaud et ses collaborateurs ont provoqué expérimentalement des néoplasmes pulmonaires intra-alvéolaires par des agressions infectieuses répétées. Il y a donc un ensemble de faits, assez concordants ; malheureusement la nature infectieuse de la maladie humaine n'a jamais pu être démontrée.

Le contact avec du bétail infecté a quelquefois pu être retrouvé (Hildenbrandt, Shipman et Brinkley) ; dans la plupart des cas les faits ne résistent pas à un examen sérieux, la maladie ne coïncide pas avec l'exposition ; dans un cas de Pott et Davidson, on retrouve le contagage avec du bétail infecté, mais à la lecture de l'observation, il s'agit d'un néoplasme bronchiogénique, et la maladie des moutons était une atteinte oculaire.

Il pourrait s'agir d'une maladie humaine voisine de celle de l'animal, mais il n'y a aucun cas de contagion interhumaine signalé, alors que la contagiosité de la jaagziekte n'est plus à démontrer.

Par ailleurs, toutes les tentatives de transmission de la maladie humaine à l'animal ont échoué ; citons les tentatives de Wood et Piereson, celle de Sidney J. Farber, plus récemment de Mac Donald et son équipe ; quel que soit le mode d'inoculation et l'animal choisi, on se heurte à des échecs.

Somme toute la question n'a pas avancé depuis le jour où Bonne s'est avisé de la parenté histologique entre la maladie animale et celle de l'homme.

Quatrième point : Opinion personnelle

Pour nous, il semble tentant de rapprocher adénomatosis et soi-disant cancer alvéolaire. Si nous ne connaissons pas l'adénomatose infectieuse ovine, la question ne se poserait pas. Après tout, l'argument parenté histologique joue autant en faveur du cancer que d'un hypothétique virus, tendance que partagent Swan, Mac Donald, Smith et Watson.

Cependant nous ne nous dissimulons pas que l'identification complète des deux aspects ne résoud pas tous les problèmes. En effet, le caractère disséminé du néoplasme permet de se demander s'il s'agit d'une tumeur bronchique avec métastase de type intra-alvéolaire (mécanisme analogue à celui des embols aériens de Letulle) ou d'un véritable cancer multicentrique. Il nous semble que l'on doive adopter cette dernière hypothèse.

Gardiol est plus catégorique : pour lui l'adénomatose est un cancer alvéolaire primitif qu'elle soit exempte ou non de métastases.

Kahla, par contre, admet une adénomatose bénigne et maligne. Il dit notamment en se basant sur les données cliniques et anatomiques connues à ce jour : "Il est hors de doute qu'il existe une forme bénigne et une forme maligne". Il cite, pour étayer sa thèse, les observations de Laipply et Fisher qui dans la description de 45 adénomatoses ont pu différencier 30 malignes et 15 bénignes. Comme nous venons de voir plus haut, il préfère cependant le terme adénomatose à celui d'épithélioma alvéolaire, car ce dernier admet trop implicitement, a priori, un caractère malin.

Enfin comment les différents auteurs exposent-ils leurs constatations dans les mécanismes métastatisants des formes malignes ?

Sur l'ensemble de tous les cas d'adénomatose connus à ce jour, le pourcentage des formes malignes, cela veut dire métastatisantes, peut être évalué à 50 % ; donc sur deux adénomatoses nous enregistrons seulement une forme maligne. C'est ce fait qui, dans l'ensemble des cancers pulmonaires où les formes métastatisantes sont de 80 à 90 % (Grandes statistiques de l'O.M.S.) * confère aux néoplasmes alvéolaires primitifs une place si distincte.

Griffith, Mac Donald et Clagett ont décrit dans leurs observations basées sur 58 cas, 48 % de métastases, dont 30 % dans le foie, 77 % dans les ganglions lymphatiques régionaux, 18 % dans le cerveau et dans la même proportion des métastases osseuses multiples.

Laipply et Fisher ont vu, dans le même cas, des métastases lymphatiques régionales et cervicales et dans une capsule surrénale.

* Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, 12, 687, 1955: Increased Mortality from Ca. of the resp. Syst., par M. Pascua.

Il est donc intéressant de noter que le mécanisme métastatisant de l'adénomatose ressemble étrangement à celui du cancer bronchique, quoique dans une moindre proportion.

Presque tous les auteurs ont fait des constatations analogues. Voluter et Rywiin ont décrit des métastases ganglionnaires autour de la veine porte et splénique dans un cancer alvéolaire incontestable.

Rey, décrivant une forme pneumonique de l'adénomatose n'a trouvé aucune métastase ni dans les ganglions hilaires, ni ailleurs.

Gardiol, dans deux cas histologiquement semblables, ne parle que de métastases hilaires chez l'un et d'une dissémination dans le poumon opposé chez l'autre. Pas de métastases hétérotopes.

Enfin Riffat, dans la moitié de huit cas de proliférations épithéliales intra-alvéolaires, dénonce des métastases dans le péricarde, les ganglions, les surrénales et le sternum.

Il semble donc que la thèse se confirme que sur deux adénomatoses une seulement ait un caractère malin, cela veut dire qu'elle soit caractérisée par sa tendance métastatique.

III.

CAS PERSONNEL

Après avoir exposé ces tableaux cliniques, radiologiques et anatomiques de l'épithélioma alvéolaire primitif, tels que les différents auteurs les ont exposés, nous laissons suivre, dans ce chapitre, une observation personnelle qui confirme, une fois de plus, les difficultés rencontrées, *intra vitam*, de reconnaître la véritable nature de l'altération pulmonaire, si complexe quant à son aspect anatomo-clinique.

Il s'agit d'une femme de 70 ans qui, à son entrée en clinique (Service du Prof. R. Mach) * se plaignait de dyspnée à l'effort et de douleurs constrictives rétro-sternales aggravées par le décubitus. Dès lors, perte de 5 kg., petite toux sèche, sans expectoration. Se présente en très bon état de nutrition, frappant par son aspect pseudohyperthyroïdien : nervosité, regard brillant, élocution hâchée, tachycardie. TA : 17 / 7. ECG : surcharge gauche, troubles coronariens. Polypnée à 40 ampliations par minute, submatité sous-claviculaire gauche, sibilances disséminées, peu abondantes ; pluie de râles sous-crépitaux, consonnants dans les fosses sus- et sous-claviculaires gauches. Radio pulmonaire : envahissement massif des deux plages pulmonaires par un processus flou, nodulaire de différents calibres, plus confluent dans la région moyenne et inférieure de la plage gauche ; cette image plaide pour une tuberculose acino-caséuse. Pas d'anémie ; polynucléose jusqu'à 13.000. VS : 28 / 50. A aucun moment, la malade n'expectore et il faut un tubage gastrique pour mettre en évidence quelques B. K. La malade reçoit de la streptomycine et 12 gr. de PAS intraveineux, sans influence sur la température qui reste à 38°, ni résultat sur l'image pulmonaire puisque le flou nodulaire conflue encore davantage. Aussi les signes d'asphyxie progressent, la cyanose devient noire, la polypnée dépasse 60 ampliations par minute. Apparaît une douleur parasternale droite qui cède à la trinitine. On morphine toujours plus et la malade exite dans le collapsus.

Diagnostic clinique : Tuberculose pulmonaire disséminée bronchogène.

Autopsie A 592 / 53 (Institut de pathologie. Dir. : Prof. E. Rutishauser).

* Nous exprimons toute notre reconnaissance au Prof. R. Mach qui a bien voulu nous céder les documents cliniques ayant permis l'élaboration de notre thèse.

Status général :

Femme de 70 ans - Taille 164 cm.

Périmètre thoracique : 83 cm.

Tégument pâle, bien conservé, sans vergeture. Seins normaux.

Pupilles symétriques. Denture complète, en bon état. Pas de pigmentation localisée. Cheveux denses et blancs, pilosité du type féminin. Pas de ganglions palpables. Rigidité installée. Lividité sur le dox fixé.

Status thoraco-abdominal :

L'épaisseur du pannicule adipeux est de 2 cm sur le sternum et 3 cm sur l'abdomen. Epiploon s.p. Péritoine lisse et brillant. Pas d'adhérences ni d'ascite. Foie visible, rate et vessie ne sont pas visibles. Appendice de 8 cm, adhérent sous le caecum mince mais perméable. Le diaphragme se trouve dans le quatrième espace intercostal droit et le cinquième gauche. La cage thoracique est symétrique. La résistance des côtes et cartilage est diminuée, sternum s.p. Les poumons ne se touchent pas sur la ligne médiane. Dans la cavité pleurale gauche se trouvent 100 cc de liquide jaune clair. Adhérence sur le sommet gauche. Le poumon droit est complètement adhérent. Médiastin et péricarde sont s.p.

Status thoracique :

Coeur : de taille normale, flasque 10 cm de liquide clair, jaune. Pointe formée par le ventricule gauche. Epicarde s.p. Le sang est rouge très foncé et presque complètement coagulé. Oreillette et auricule droites sont dilatées et vides. Valvules tricuspidales perméables à 5 doigts. Ventricule droit dilaté. Valvules pulmonaires suffisantes à l'eau. Trou de Botal fermé. Oreillette et auricule gauches peu dilatées. Valvules mitrales perméables à 4 doigts. Ventricule gauche de taille normale. Valvules aortiques suffisantes. L'aorte montre des plaques scléreuses et des taches lipidiques. Les coronaires montrent une sclérose en plaque extasiante. Myocarde brun foncé montre des petites fibroses.

Poumons : Liquide pleural de 100 cc au côté gauche. Petite adhérence ferme sur le sommet gauche. Le poumon droit est complètement adhérent, sa plèvre dépolie. La surface des deux poumons est bosselée et montre des plus ou moins grandes cicatrices. La consistance est très augmentée. A la coupe on voit : des foyers de broncho-pneumonie caséuse confluente, régulièrement disséminée dans les deux poumons, plus confluente à droite qu'à gauche. Les bronches montrent une forte bronchectasie. Les artères sont légèrement sclérosées.

Status abdominal :

Diaphragme : s.p.

Estomac : dilaté, séreuse sans lésion, muqueuse stasiée.

Duodénum : calibre normal, muqueuse sans lésion, ampoule de Vater perméable.

Intestin grêle : calibre normal, séreuse et muqueuse sans lésion, contenu liquide jaunâtre.
Gros intestin : calibre normal, séreuse et muqueuse sans lésion, contenu verdâtre formé.
Pancréas : taille, lobulation, tissu interstitiel d'aspect normal.
Rate : légèrement augmentée de grandeur, capsule fine, pulpe rouge foncé, un peu diffluent.
Foie : taille normale, surface lisse, parenchyme brun clair, légèrement stéatosé et stasié. Vésicule biliaire de taille normale, contenant une bile foncée et liquide. Voies biliaires perméables. Veines sous-hépatiques et veines porte s.p.
Surrénales : de taille normale, flasques, riches en lipides, centre autolisé.
Reins : de taille normale, flasques, capsule fibreuse, fine très adhérente. Corticale et papilles de largeur normale. Bassinets légèrement hypertrophiés. Urtères perméables.

Organes du bassin :

Vessie : dilatée, muqueuse sans lésions.
Vagin : muqueuse lisse, montre une petite cicatrice, sous le col de l'utérus.
Utérus : de taille normale, canal cervical perméable. Trompes s.p.
Ovaires : droit atrophique, le gauche porte un petit kyste, son canal de Wolf est persistant (tbc ?).
Rectum : de calibre normal, muqueuse lisse, sans lésions, pas d'hémorroïde.

Organes du cou :

Langue : pâle, papilles normales.
Amygdales : grandes.
Larynx : s.p.
Trachée : hyperémique.
Thyroïde : atrophique.
Oesophage : calibre normal, muqueuse autodigérée.
Aorte : montre une artériosclérose à plaques marquées, plus exprimé dans : partie abdominale, mais sans ulcération.
Colonne vertébrale : pas de malformation, moelle très rouge.

Status crânien :

Galea : s.p.
Calotte : symétrique, exostose sur la surface interne de l'os frontal. Dure-mère non adhérente, épaisse. Artères méningées s.p. Sinus longitudinaux. Epaisseur frontale 7 mm, occipitale 8 mm.
Base du crâne : digitations plus exprimées dans la cavité intermédiaire et occipitale que frontale. A l'entrée du nerf optique gauche se trouve un petit endothéliome de 2 à 3 cm. Les artères de la base sont sclérosées. Les sinus vides.
Méninges molles : hyperémiques et légèrement oedématisées.

Cerveau : symétrique, pas d'atrophie, les gyries sont aplatis, les sulcus effacés. Corps calleux non bombé. Liquide ventriculaire de 4 cm clair. Les ventricules sont légèrement dilatés. La substance grise corticale est un peu oedémateuse. La substance blanche hémisphérique est d'aspect normal, cervelet, noyaux centraux sont épaissis.

Diagnostic anatomo-pathologique :

- Broncho-pneumonie caséuse confluente, également disséminée dans les deux poulmons, mais surtout à droite. Epanchement de 100 cc gauche. Dilatation du coeur sur atrophie brune.
- Artériosclérose généralisée.
- Endothélium à l'entrée du nerf optique gauche dans l'os.

592, Coeur : épicaide s.p., fibres musculaires augmentées de volume, portent beaucoup de pigments. Les vaisseaux sont un peu sclérosés.

Poumons : plèvre mince mais irrégulière. On voit des grands foyers dans lesquels les alvéoles ont disparu et sont remplacés par un carcinome. Entre ces foyers se trouvent des alvéoles qui sont remplis de liquide et de l'emphysème collatéral. Le carcinome se constitue de nombreux foyers qui ressemblent beaucoup à une broncho-pneumonie confluente. Le carcinome rempli et imite des alvéoles dont la paroi est couverte de cellules cylindro-cellulaires parfois assez régulières, sur des autres endroits plus denses et plus irrégulières. Les cellules carcinomateuses présentent des noyaux irréguliers dont la plupart sont assez grands et ils sont assez riches en protoplasme. Le tissu interstitiel est peu développé. Les artères montrent une sclérose assez marquée dans tout le poumon qui est encore prononcée dans les foyers carcinomateux. Les veines dilatées et stasiées ainsi que les capillaires. Les bronches présentent une forte bronchite. Il s'agit donc d'un carcinome purement alvéolaire mais son type cellulaire ressemble beaucoup à l'épithélium des bronchioles.

Foie : capsule s.p. Les espaces de Kierman sont un peu fibreux, les artères sclérosées, les veines dilatées. Les veines centrolobulaires ainsi que les capillaires sont dilatés. Les cellules hépatiques minces, et très pigmentées dans le centre des lobules.

Reins : capsule s.p. Les glomérules sont petites, souvent hyalinisées. Les artérioles sont légèrement sclérosées. Les tubes sont dilatés, souvent oedématisés, les capillaires stasiés, les artères légèrement sclérosées.

Rate : capsule fine. Dans la pulpe peu de follicules, quelques petites nécroses dans lesquelles on voit des cellules épithéloïdes. Peu de pigment sanguin. Vaisseaux sclérosés.

Psammo-méningiome : de la petite aile de l'os sphénoïde : au bord du nerf optique on voit une formation de cellules presque épithéliales qui forment des petits cercles et contiennent dans leur centre des petites calcifications.

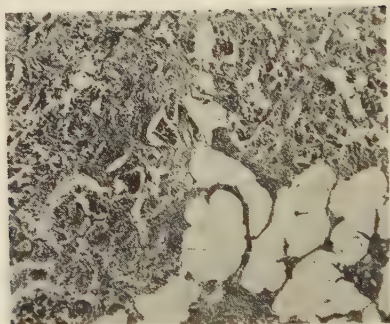
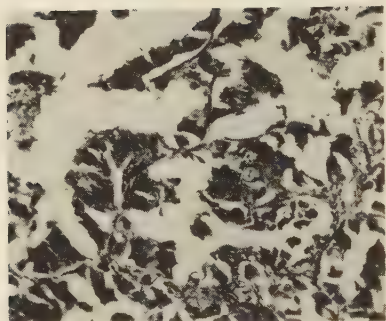


Fig. 9 et 10

Détails microscopiques des altérations néoplasiques
alvéolo-cellulaires de notre observation.

Ovaires : à côté d'un petit bout de l'ovaire atrophique et fibrosé, on voit un morceau du canal de Gartner dans lequel se trouve une nécrose de forme de carte géographique entourée par un tissu fibreux sans aucune réaction inflammatoire.

Amygdales : dans le tissu lymphatique sans réaction se trouvent quelques petites nécroses avec des cellules épithélioïdes.

Diagnostic anatomo-pathologique :

- Carcinome alvéolaire confluent purement périphérique des deux poumons.
- Dilatation du coeur droit.
- Psammo-méningiome sur l'os sphénoïde.

Commentaires

Quels sont les points essentiels à retenir de cette observation ?

1. Qu'il s'agit d'une femme. Une fois de plus, conformément aux notions acquises sur la répartition parmi les sexes, l'adénomatose s'est développée chez un représentant du sexe féminin. La période latente a dû être longue, car les troubles respiratoires ont dû évoluer pendant de longues années, sans qu'on ait pu déceler la cause véritable de leur nature. La malade avait 70 ans lorsqu'elle est décédée.

2. Les symptômes cliniques dans la période patente étaient caractéristiques pour un néoplasme pulmonaire ; mais le fond de la maladie n'a pas été retenu :

d'une part à cause de la constatation de bacilles acido-résistants dans le suc gastrique et

d'autre part à cause de la morphologie radiologique trompeuse, interprétée comme un processus miliaire tuberculeux.

On a bien le droit d'excuser le clinicien, d'autant plus que l'anatomo-pathologiste, à l'oeil nu, a interprété l'altération pulmonaire comme des foyers confluents d'une pneumonie caséuse. Ce n'est qu'à la vue des coupes histologiques que le diagnostic a été posé.

3. L'autopsie n'a pas révélé de métastases. Mais malgré l'absence de ces dernières, nous rangeons cette adénomatose parmi les tumeurs malignes du poumon. Elle représente, pour nous, le type d'un cancer unipolaire.

4. Le tableau anatomo-clinique de la lésion était le sosie d'une tuberculose à foyers miliaires du poumon.

En présence de foyers miliaires de calibre moyen, disséminés à travers les champs pulmonaires, à la manière de "boue jetée" ou disposés "en échiquier", le radiologiste pense, a priori, chez une femme, à deux altérations pulmonaires : néoplasme ou tuberculose ; chez un homme, il prévoit une silicose.

Ces deux hypothèses, chez la femme sont légitimes, lorsque l'anamnèse du malade parle d'une affection qui dure depuis des mois, pour ne pas dire des années.

Nous allons d'abord entamer la discussion sur les formes tumorales du type miliaire. Ici entre en première ligne de compte, la lymphangite carcinomateuse en d'autres termes, la carcinose du poumon.

Lorsque nous examinon attentivement la radiographie pulmonaire de notre observation (Fig. 2 et 3), nous sommes frappés de voir quatre centres d'agglomération nodulaire : du côté droit un centre inférieur et un centre supérieur. Malgré la formation tumorale de ces agglomérats nous distinguons encore dans leurs zones intérieures les contingents nodulaires. Tout le poumon en est farci. Du côté gauche, nous voyons deux grands agglomérats "en boule de neige" dans la région parahilaire et à côté de la pointe cardiaque. Le détail nodulaire sombre ici dans les deux masses ; on le voit seulement dans les parages périphériques des agglomérats. Le poumon supérieur gauche présente un important emphysème par lequel la plus grande partie du dessin miliaire est soufflé. Mais nous pensons que cette région est la moins altérée de tous les districts pulmonaires. Comme nous venons de voir, il y a une prédilection des foyers pour les parties moyennes et basses du poumon. Ceci correspond en général à la grande majorité des critères radiologiques de l'adénomatose. Notons que ce fait est à retenir comme un point important dans la discussion du diagnostic différentiel. D'autre part, il faut encore insister que nos radiographies correspondent au stade terminal de l'altération néoplasique. Pour nous éclaircir sur les phénomènes initiaux, nous avons vainement recherché dans la littérature des documents ayant trait à la phase du début de l'adénomatose ; nous n'en n'avons pas trouvé. Ceci n'est pas étonnant, car l'adénomatose étant une des formes cancéreuses du poumon qui restent longtemps silencieuses, son iconographie radiologique connue a forcément trait à des évolutions avancées. C'est pourquoi il est difficile de se prononcer sur le mode de démarrage de la lésion qui pour aucuns est d'emblée multicentrique soit dans un lobe soit même dans les deux champs pulmonaires à la fois. Dans notre propre cas, nous avons recherché sans succès des radiographies datant d'une période antérieure à la phase finale.

Après avoir donné les différents renseignements radio-topographiques de notre cas, nous avons la tâche de décrire les détails du style miliaire. Ici il n'y a ni disposition radiaire ni disposition en "cinq de dé". Toute l'architecture est celle de la "tempête de neige" si ressemblante à une image de silicose. Et pour démontrer la vérité de cette image, nous prions le lecteur de se référer à nos figures No 4 et 5. L'ensemble des nodules adénomateux dans notre observation fait l'effet d'un véritable moucheté silicotique alternant avec des zones d'emphysème ; et là où il y a confluence

les foyers ressemblent à des "branches de sapin couvertes de neige". C'est sans doute cet aspect, si caractéristique pour certaines disséminations hématogènes tuberculeuses, qui a incité le radiologue à admettre une tuberculose pulmonaire du type miliaire. C'est une erreur classique en matière d'adénomatose, car nous avons trouvé, dans une grande proportion, cette même interprétation dans nombre de cas publiés (voir surtout Laipply et Fisher).

Revenons dès maintenant aux problèmes radiologiques de notre discussion du diagnostic différentiel. Une lymphangite carcinomateuse, telle que nous la voyons se développer à la suite de cancers pulmonaires et hétérotopes, par exemple dans les néoplasmes mammaires est toujours radiaire ; car elle épouse fidèlement la direction des voies lymphatiques. Elle est dans la règle unilatérale et située dans les parties basales du poumon. Dans son style de fond, elle est striée, et son dessin nodulaire se présente à la manière de perles enfilées à des distances assez régulières ; car les nodules de colonisation se développent sur la lymphangite. Il y a donc là une certaine systématisation. En outre, très tôt la plèvre est englobée dans le processus ; ceci se marque par une ombre sous-pariétale homogène représentant, dès la première heure, un épanchement cortical plus ou moins important. Aussi très vite, le diaphragme est dévié et se voit compromis dans le processus.

Pareille évolution ne se voit pas dans l'adénomatose ; car ici l'atteinte pleurale est tardive. Une ombre précoce de la plèvre plaide contre une adénomatose. Cependant, l'altération néoplasique des alvéoles est très souvent accompagnée d'un dessin strié. Dans ce cas, celui-ci pourrait être une conséquence de la stase lymphatique, issue de phénomènes de compression par les alvéoles rigides et bourrés de cellules tumorales.

Mais dans les analyses radiologiques on néglige trop souvent les procédés de tomographie. Car ceux-ci nous permettent de faire des constatations fécondes quant à l'architecture globale de certains processus miliaires du poumon. Le style de fond d'un processus miliaire ne se voit pas sur les radiographies thoraciques classiques d'orientation.

Cet avantage est très manifeste lorsqu'on veut se rendre compte sur la répartition parahilaire et sous-pariétale de la dissémination nodulaire.

Le deuxième point important que nous révèle la tomographie est l'état des régions hilaires et la propagation du processus à partir du hile vers la périphérie et vice versa. Le sosie, si déroulant, de l'adénomatose, spécialement dans notre cas, est la silicose. Or, dans cette pneumopathie professionnelle, dès la première heure, il s'agit d'une altération qui, comme on le sait maintenant, n'est pas d'emblée parenchymateuse, mais hilaire. Les premières altérations se voient dans les racines, car l'étape hilaire est la première à se manifester. Au début les alvéoles sont encore capables de se débarrasser des premiers cristaux en les canalisant dans les lymphatiques qui, de leur côté, charrient les éléments minéraux dans les bassins de collection représentés par les sinus des ganglions lymphatiques des hiles.

D'autre part, il y a certaines métastases sarcomateuses qui, dans le poumon, peuvent produire les mêmes reflets radio-optiques que les néoplasmes alvéolaires. Mais généralement elles se présentent sous formes de foyers de calibres différents ; et ceci est un facteur important dans leur dissociation avec les nodules adénomateux. Quant aux processus hématogènes de la tuberculose, ceux-ci occupent, de façon homogène, toutes les parties pulmonaires, et lorsque, exceptionnellement ils sont localisés, soit dans un poumon, soit dans un lobe, leurs colonisations sont toujours plus denses et plus homogènes que les foyers adénomateux. Le sarcome multicentrique primitif du poumon est si rare que nous ne pouvons pas en discuter son comportement statigraphique. D'ailleurs les quelques cas mentionnés dans la littérature nous semblent être de fausses interprétations de foyers adénomateux éparpillés. *

Parmi les cancers multicentriques du poumon, citons celui des ouvriers de Schneeberg, bien connu et probablement dû à une combinaison de cobalt, d'arsenic et d'acide siliciteux. Il est, dans sa manifestation histologique, un cancer épithélial de l'alvéole. Cependant il ne se présente que très rarement sous la forme de petits foyers miliaires, parce que très tôt, vu l'action de l'acide siliciteux, il est accompagné d'éléments fibreux rétractiles ; c'est une forme défigurée du cancer alvéolaire. Il n'entre donc pas en ligne de compte dans notre discussion.

Comme l'adénomatose est avant tout un problème qui touche le sexe féminin, il faut se rappeler que des métastases d'un chorio-épithélioma peuvent imiter, dans le poumon, une morphologie radiologique semblable. Cependant toute la clinique de cette maladie guidera, très vite, le radiologue sur un chemin plus sûr pour spécifier la véritable nature de son image miliaire.

Vient ensuite la lymphogranulomatose diffuse du poumon. Ici, à nouveau, la tomographie nous rend un grand service. Car les différentes coupes nous montrent une image semblable à la lymphangite carcinomateuse, de laquelle elle ne pourra être dissociée que par un examen clinique bien mené.

En fin de compte, il faudra citer les infiltrations miliaires des leucémies lymphatiques et myéloïdes. Comme les foyers adénomateux, elles ont la spécialité de se manifester avant tout dans les parties médianes et basales du poumon ; en outre, elles ressemblent, dans leurs images, à certaines lymphangites cancéreuses soit issues d'un cancer bronchique, soit d'un néoplasme mammaire. Ici nous n'avons aucun moyen radiologique pour trancher la question. Comme dans les miliaires tuberculeuses, la clinique aura le dernier mot.

Parmi les aspects radiologiques des foyers miliaires, citons encore d'autres probabilités : la forme miliaire d'un Besnier-Boeck. Cependant la localisation de ces foyers est, dans la majorité des cas, analogue à celle de la tuberculose miliaire, donc homogène et assez symétrique. Dans la plupart des cas, la sarcoïdose pulmonaire est d'ailleurs accompagnée d'importantes masses ganglion-

* H. Assmann, Fortschr. Röntgenstrahl., 35, 1041, 1927

naires dans les hiles. Vient ensuite la bronchiolite oblitérante et suppurante. Image extrêmement trompeuse pour le radiologue. Dans certains cas, les phénomènes radiologiques sont si difficiles à interpréter que même un oeil averti passera à côté du véritable état des choses.

Pour démontrer à quel point l'aspect radiologique de l'adénomatose peut être capricieux, nous citons, plus explicitement le cas récemment publié par G. Ziegler, cas absolument unique dans la littérature des cancers alvéolaires. Il s'agit d'un néoplasme multicentrique calcifié (Fig. 6 et 7).

Ce cas concerne également une femme presque du même âge (69 ans) que la nôtre, chez laquelle, à l'occasion d'un examen radiophotographique systématisé on avait découvert dans les deux poumons, de façon symétrique, de multiples foyers miliaires, de gros calibre, fortement calcifiés et laissant, entre eux, des espaces importants de parenchyme indemne. Comme on peut voir dans les reproductions des radiographies (Fig. 6 et 7), l'image correspondait, exactement, à cette iconographie radiologique connue sous l'étiquette de cysticercose. Mais la clinique, en face de l'absence de réactions typiques pour la présence d'échinocoques, a admis des foyers tuberculeux miliaires calcifiés. Mais l'année suivante, la malade se plaignait de douleurs dans l'hémithorax gauche, surtout à l'inspiration profonde. Il n'y avait ni toux, ni expectoration. Petit à petit on constata l'élévation de la température, une perte importante de poids et une anorexie progressive. Cet état dura encore quelque temps, et la malade trépassa sous une dyspnée progressive. Cliniquement on constata avant sa mort une matité de l'hémithorax gauche et quelques râles secs au même endroit. Le signe le plus alarmant était une accélération de la sédimentation de 90 / 115.

L'histologie pulmonaire révéla un cancer alvéolaire typique avec des éléments mucipares et fibrinoïdes acidophiles. Les foyers néoplasiques étaient presque tous calcifiés, laissant apparaître dans les complexes calcaires des fantômes alvéolaires. Il y avait une progression lymphatique limitée jusque sous la muqueuse des bronches adjacentes et des métastases dans les ganglions hilaires et sur le diaphragme gauche.

Nous avons cité le tableau anatomo-clinique de cette observation pour insister une fois de plus sur la complexité déroutante clinique et radiologique de l'adénomatose.

IV.

CONCLUSIONS

1. L'image radiologique du cancer alvéolaire primitif (pulmonary adenomatosis) selon la période anatomo-clinique, saisie sur la radiographie peut se manifester de la façon suivante:

a) Foyer nodulaire de calibre moyen (foyer miliaire de l'adénomatose) laissant apparaître entre les différentes formations nodulaires un parenchyme pulmonaire indemne.

b) Agglomérat nodulaire. Par surprojection (effet radio-optique) et par fusion anatomique véritable les différents foyers adénomateux peuvent imiter des images pseudo-tumorales en "boules de neige".

c) L'adénomatose peut se présenter à l'oeil du radiologue sous forme d'une ombre diffuse, plus ou moins radio-absorbante. On parle alors d'un

infiltrat.

Celui-ci peut exprimer une forme pneumonique du cancer alvéolaire ; il peut être constitué par la confluence de foyers nodulaires.

d) Le foyer nodulaire et le foyer pneumonique peuvent être déformés par des

ombres surajoutées ou par des phénomènes de diffusion

- 1) Réaction pleurale;
- 2) Atélectasie;
- 3) Emphysème;
- 4) Anciennes altérations fibrosées et coniotiques;
- 5) Lésions pulmonaires intercurrentes.

e) Le foyer nodulaire peut être modifié par des

calcifications.

2. Images miliaires ressemblant aux foyers nodulaires multicentriques de l'adénomatose.

a) Images miliaires de gros calibre :

Les sosies usuels de l'adénomatose sont :

Le foyer acino- ou lobulo-exsudatif, le foyer productif aggloméré, le foyer broncho-pneumonique, la métastase pulmonaire, certains aspects de l'oedème pulmonaire, la lymphogranulomatose, le Besnier-Boeck, l'embolie graisseuse, les gommes, les abcès multiples, la silicose pseudo-tumorale, les infiltrats leucémiques, la bronchiolite oblitérante ou suppurante, les infarctus multiples, enfin l'histoplasmose.

b) Images miliaires de petit calibre :

Nombres d'altérations citées sous a) peuvent se présenter radio-optiquement sous forme de foyers extrêmement petits : notamment les tuberculoses hématogènes sous le type granulique. Pour ne pas répéter les mêmes lésions, le lecteur pourra se référer au tableau a). Mais grand est encore le nombre des maladies à foyers fins qui, sur la radiographie, peuvent imiter le reflet radio-optique de l'adénomatose. Nous en citerons que les plus essentielles : actinomycose, mononucléose infectieuse, l'hémosidérose, l'endarthérite capillaire, l'aspergillose, la brucellose, la tularémie, la pneumonie verale, l'amyloïdose et finalement le morbus Hand-Schüller Christian.

De ces faits il faut conclure que l'adénomatose ne présente aucun symptôme radiologique prépondérant qui nous permettra de la différencier d'autres altérations de type miliaire. Son diagnostic ne pourra donc être basé que sur les données cliniques, parmi lesquelles nous soulignons une des plus importantes : la recherche des cellules néoplasiques dans les crachats par des méthodes cytologiques.

V.

RESUME

Une femme de 70 ans entre en clinique sous les signes d'une dyspnée à l'effort et de douleurs constrictives rétrosternales. Elle a maigri de 5 kg.; elle tousse sans expectoration. Son état de nutrition est très bon. Température autour de 38°.

Cliniquement : polypnée, submatité gauche, sibilances disséminées.

Dans le contenu gastrique obtenu par tubage, bacilles acido-résistants interprétés pour B.K. On ne procède pas à un examen cytologique des sécrétions bronchiques !

Radiologiquement : nombreux foyers nodulaires de gros calibre, disséminés dans un style miliaire anarchique, à la manière d'une silicose, à travers les deux plages pulmonaires. On constate quatre agglomérats importants de ces nodules et une petite excavation.

Le tableau anatomo-clinique est étiqueté : de tuberculose miliaire.

Médication : streptomycine, PAS intraveineux.

Péjoration progressive. Exitus sous cyanose.

Diagnostic anatomo-pathologique : cancer alvéolaire primitif (pulmonary adenomatosis) des deux poumons avec caverne de liquéfaction inférieure droite. Pas de métastases homotopes, ni hétérotopes ; aucun foyer tuberculeux.

VI.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTINI, A.v. : Pathologisch-anatomisches Kurzreferat zum Thema Lungenkrebs. Schweiz. med. Wschr., 1951, 659
- APPEL, M., and T.T. BRONK : Tumor cells in bronchial secretions. Amer. J. Clin. Path., 19, 320, 1949.
- D'AUNOY, R., B. PEARSON and B. HALPERT : Carcinoma of the lungs. Amer. J. Path., 15, 567, 1939.
- BAUER, K. : Zwei Fälle von Bronchuskarzinom mit seltener Metastasierung. Krebsarzt (Wien), 4, 286, 1949.
- BECKER, W.H. : Das Bronchialcarcinom, Statistik, Fehldiagnosen und Differentialdiagnose. Chirurg., 453, 1950.
- BEELE, T.T., and N.S. IREY : Bronchogenic carcinoma : Clinicopathologic study of fifty autopsied cases. Dis. Chest., 18, 61, 1950.
- BONNE, C. : Morphological resemblance of pulmonary adenomatosis (jaagsiekte) in sheep and certain cases of cancer of the lungs in man. Amer. J. Canc., 35, 491, 1939.
- BARIETY, M., J. DELARUE et J. PALLOS : Les formes anatomo-cliniques des cancers à petites cellules des grosses bronches. Ann. Méd., 50, 216, 1949.
- BUBIS, S., and J.H. ERWIN : Pulmonary adenomatosis. Amer. J. Med., 7, 336, 1949.
- BUSINCO, ARMANDO : Primary carcinoma of the lung. Sci. Med. Ital., 1, 656, 1950.
- CAHAN, W.G., F.S. BUTLER, W.L. WATSON and J.L. POOL : Multiple cancers : Primary in the lung and other sites. J. Thorac. Surg., 20, 335, 1950.
- CARLISLE, J.C., John R. MACDONALD and STUART W. HARRINGTON : Bronchogenic squamous-cell carcinoma. J. Thorac. Surg., 22, 74, 1951.
- CHEEK, J.H., and E.E. MUIRHEAD : Bronchial adenoma producing "alveolar cell carcinoma" pattern. Arch. of Path., 46, 529, 1948.

- CH'IN, K.Y., and M.Y. TANG : Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. Arch. of Path., 48, 221, 1949.
- DAVIS, M.W., and THOMAS R. SIMON : Alveolar cell tumor of the lung. Amer. Rev. Tbc., 62, 594, 1950.
- DELARUE, J., R. DEPIERRE et Mme HOUDARD : La métaplasie bronchique mucipare et ciliée du revêtement de l'alvéole pulmonaire. J. franç. Méd. et Chirg. thorac., 3, 352, 1949.
- DELARUE, J. J. PAILLAS, M. LEVY et R. GIACOBI : Le diagnostic histologique des cancers bronchiques par l'examen des sécrétions prélevées sous bronchoscopie. J. franç. Méd. et Chirg. thorac., 4, 313, 1950.
- DELARUE, N.C. and E.A. GRAHAM : Alveolar cell carcinoma of lung. J. Thorac. Surg., 18, 237, 1949.
- DIETRICH, A. : Lungencarcinom mit Ausbreitung in Form einer diffusen Krebspneumonie. Z. Krebsforsch., 51, 296, 1914.
- DORN, H.F. : The incidence and prevalence of cancer of the lung. Publ. Health. Rep., 1265, 1943.
- DUMONT, A., H. DURIEU, F. DECLERQ et A. DUPREZ : Adénomes bronchiques. Tumeurs polypoides d'évolution lente. Acta Chirg. Belg., 51, 23-43, 1952.
- DUROUX, A., et J. MARTY : Cancer secondaire du poumon à forme lymphangitique pure. Bull. soc. méd. Hôp. Paris, 65, 281, 1949.
- EFFERT, S. : Ueber das primäre diffuse Alveolarepithelcarcinom der Lunge. Zbl. Path., 85, 162, 1949.
- EHRHARDT, W. : Differentialdiagnostik von Silikose und Lungenkrebs und die Frage ursächlicher Beziehung beider Erkrankungen. Arch. Geschwulstforsch., 1, 249, 1949.
- FEYRTER, F. : Zur Histogenese des Bronchuscarcinoms. Wien. klin. Wschr., No 20, 1927.
- FISCHER, WALTHER : Gewächse der Lunge und des Brustfells. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III/3. herausgeg. von Henke-Lubarsch, Berlin, Springer 1931.
- FISHER, J.H., and W.J. HOLLEY : Primary alveolar cell carcinoma of the lung. Arch. of Path., 55, 162, 1953.
- FLETCHER, H.H., and M.S. LOMBARD : A case of bronchial adenoma without signs of bronchial obstruction, concomitant with minimal pulmonary tuberculosis. Amer. J. Roentgenol., 61, 209.

- FRIEDERICI, L., und A. SOLBACH : Primäres Lungenalveolarcarcinom mit bemerkenswerten klinischen Erscheinungen. Zbl. Path., 89, 109, 1952.
- GAGNE, F. : Epithélioma alvéolaire primitif diffus du poumon. Une nouvelle observation. Bull. Assoc. franç. Etude Canc., 37, 266, 1950.
- GANN, : 33, 206, 1939.
- GARDIOL, A. : Cancer alvéolaire. Thèse de Lausanne, 1954.
- GARSCHIN, W.G., und J.A. PIGALEW : Experimentelle Untersuchungen über atypische Epithelwucherungen. Atypische Epithelwucherungen in den Lungen bei Entzündungen, die durch intrapulmonale Steinkohlenteerinjektionen hervorgerufen werden. Z. Krebsforsch., 33, 631, 1931.
- GENEES, K. : Tijdschr. Neederl.-Indie, 3204, 1938.
- GEPTS, W. : Pulmonary adenomatosis. Arch. of Path., 52, 473 - 479, 1951.
- GESCHICKTER, C.F., and R. DENISON : Primary carcinoma of the lung. Amer. J. Canc., 22, 854, 1934.
- GOLDMAN, A. : Carcinoma of the lung of long duration. J. Amer. Med. Assoc., 118, 359, 1942.
- GOOD, C.A., J.A. McDONALD, O.T. CLAGETT and E.R. GRIFFITH : Alveolar cell tumors of the lung. Amer. J. Roentgenol., 64, 1, 1950.
- GOVAERTS, J. : Les tumeurs du poumon. J. chirg. et Ann. Soc. Belge Chirg., Rapp. 1938, 73 - 117.
- GRADY, H.G., and H.L. STEWART : Histogenesis of induced pulmonary tumors in strain A mice. Amer. J. Path., 16, 417 - 432, 465.
- GRAHAM, E.A. : Primary cancer of the lung with special consideration of its etiology. Bull. New York Acad. Med., 27, 261 - 276, 1951.
- GREEN, B. : Radio-morphologie de la maladie de Besnier-Boeck. Thèse de Genève, No 2, 203, 1954.
- GRIFFITH, E.R., J.R. McDONALD and O.T. CLAGETT : Alveolar cell tumors of the lung. J. Thorac. Surg., 20, 949 - 960, 1950.
- HALPERT, B. : The incidence of carcinoma of the lung. Cancer Res., 1, 900, 1941.
- HAMPERL, H. : Ueber gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinoide). Virchows. Arch., 300, 46, 1937.

- HAMPERL, H. : Die pathologische Anatomie der Lungentumoren. Wien. Klin. Wschr., 1950, 109 - 113.
- HARTMANN, G. : Ueber die Häufigkeit der Nebennierenmetastasen beim Bronchuscarcinom und deren Ursachen. Verh. dtsh. Ges. Path., 1952, 386 - 392.
- HAYEK, H.v. : Die menschliche Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer, 1953.
- HAZEL, W. van, P.H. HOLINGER and R.J. JENSIK : Adenoma and cylindroma of bronchus. Dis. of Chest, 16, 146, 1949.
- HOCHBERG, L.A., D. GRAYZEL, S.L. BERSON and S. ROSENBERG : Multiple primary tumors with fibrosarcoma and coexisting carcinoma of the lung. Arch. Surg., 59, 166, 1949.
- HOESSLY, G.F. : Ueber Differenzierung in Oat-cell-Carcinomen der Lunge. Schweiz. z. Path. u. Bakter., 10, 302 - 308 1947.
- HUSTED, E., und G. BILMANN : Primäre Lungenkrebs. Hosp. Tid. (dän), 1936, 325 bis, 353.
- JUNGHANNS, H. : Klinische Fehldiagnosen bei Lungencarcinomen. Münch. med. Wschr., 1930, 925 - 927.
- KAHLAU, G. : Experimentelle Erzeugung von Lungentumoren durch Radiumemanation. Verh. dtsh. Ges. Path., 1948, 379.
- KAHLAU, G. : Zur cytologischen Diagnostik des Bronchialcarcinoms aus dem Sputum. Verh. dtsh. Ges. Path., 1951, 162.
- KALBFLEISCH, H.H. : Lungencarcinom in der Schussnarbe, 25 Jahre nach Lungendurchschuss. Frankf. Z. Path., 55, 220, 1941.
- KLAARENBEEK, F.W. : Experimentelle Lungengeschwülste bei Mäusen des O₂₀ Stammes (Leeuwenhoeklaus) nach intratrachealer Einspritzung von Methylcholanthren. Nederl. Tijdschr. Geneesk., 22, 11, 1941.
- KOLETSKY, S. : Primary carcinoma of the lung. A clinical and pathologic study of one hundred cases. Arch. Int. Med., 62, 636 - 651, 1938.
- KRAFT, J.A. : Pathologische Anatomie und Histologie des primären Lungenkrebses. Z. Krebsforsch., 41, 51, 1935.
- KULVIN, M.M. : Bronchogenic carcinoma. Review of three hundred and sixteen cases from 1937 to 1946. Arch. of Otolaryng., 48, 552, 1948.
- LAIPPLY, T.C., and C.J. FISHER : Primary alveolar cell tumors of the lung. Arch. of Path., 48, 107, 1949.

- LAVAL, P., H. PAGAN, H. METRAS et H. BONNEAU : Tumeurs broncho-pulmonaires. Masson Edt., Paris, 1955.
- LINDBERG, K. : Ueber die Histologie des primären Lungenkrebses. Arb. path. Inst. Univ. Helsingfors, 8, 225, 1953.
- LUDERS, C.J., und K.G. THEMEL : Die Narbenkrebse der Lungen als Beitrag zur Pathogenese des peripheren Lungencarcinoms. Virchow. Arch. (im Druck).
- McBURNEYR, P., John R. McDONALD and THERON CLAGETT : Bronchogenic small cell carcinoma. J. Thorac. Surg., 22, 63, 1951.
- McCONNELLER, B., K.T.C. GORDON and THELWALL JONES : Occupational and personal factors in the etiology of carcinoma of the lung. Lancet, 1952 II, 651.
- McDONALD, J.R., S.W. HARRINGTON and O.T. CLAGETT : Obstructive pneumonitis of neoplastic origin. An interpretation of one form of so-called atelectasis and its correlation according to presence or absence of sputum. J. Thorac. Surg., 18, 97 - 112, 1949.
- MENK, K.F., and H. HYER : Histochemical demonstration of a lipase in carcinoma of the lung. Arch. of Path., 48, 305, 1949.
- MOERSCH, H.J., and J.R. McDONALD : Bronchial adenoma. J. Amer. Med. Assoc., 142, 299, 1950.
- NEUBERGER, K.T. and E.F. GEEVER : Alveolar cell tumor of the human lung. Arch. of Path., 33, 551, 1942.
- NICOLE, R. : Ueber geschwülstähnliche atypische Epithelwucherungen in der Kaninchenlungen durch gleichzeitig Behandlung mit β -Naphthylamin und Embryonalzellenverimpfungen. Z. Krebsforsch., 43, 173, 1936.
- NISKANEN, K.O. : Observations of metaplasia of the bronchial epithelium and its relation to the carcinoma of the lung. Acta path. Scand. (Københ.) Suppl. 80, 1949.
- NORRIS, R.F. : Pulmonary adenomatosis ressembling jaagziekte in the guinea pig. Arch. of Path., 43, 553, 1947.
- OCHSNER, A., P.T. de CAMP, M.E. DE BAKEY and C.J. RAY : Bronchogenic carcinoma. Its frequency, diagnosis and early treatment. J. Amer. Med. Assoc., 148, 691 - 697, 1952.
- REY, R. : La pneumonie cancéreuse. Thèse de Genève, 2220, 1954.
- RIFFAT, G. : Le soi-disant cancer alvéolaire. Thèse de Lyon, 1953.
- ROMANO, N., and R. EYHERABIDE : The apical form of broncho-pulmonary cancer. Amer. J. Roentgenol., 1949, 457 - 460.

- SALZER, G., M. WENZL, H. JENNY und A. STANGL : Das Bronchuscarcinom. Wien, Springer, 1952.
- SCHABAD, L.M. : Experimentelle atypische Epithelwucherungen nach intratracheobronchialer Einführung des Steinkohlenteers in die Lunge. Z. Krebsforsch., 38, 154 - 177, 1933.
- Quelques données expérimentales sur les tumeurs du poumon. Acta Univ. Interat. contra Cancer, Paris, 3, 189 - 195, 1938.
- SCHRÖDER, W. : Das Bronchusadenom. Münch. med. Wschr., 1950, 1366-1373.
- SCHULZ, F.H., und E.G. RIESSBECK : Zur Frühdiagnose des Lungenkrebses. Arch. Geschwulstforsch., 3, 114, 1951.
- SELBIE, F.R., and A.C. THACKRAY : Lung adenomas induced by urethane in CBA mice. Brit. J. Canc., 2, 380, 1948.
- SHIPMAN, S.J., H.B. STEPHENS and F.M. BINKLEY : Pulmonary alveolar adenomatosis. Amer. Rev. Tbc., 60, 788 - 793, 1949.
- SIMON, M.A. : So-called pulmonary adenomatosis and "alveolar cell tumors". Report of a case. Amer. J. Path., 23, 413, 1947.
- SIMROCK, W. : Beitrag zur Kenntnis der "diffusen Lungencarcinome". Diss. Frankfurt a.M., 1938.
- SKORPIL, F. : Beitrag zur Pathologie und Histologie des Alveolar-epithelcarcinoms. Frankf. Z. Path., 55, 347, 1951.
- SMITH, R.R., K.P. KNUDTSON and W.L. WATSON : Terminal bronchiolar or "alveolar cell" cancer of the lung. Cancer, (New York), 2, 972, 1949.
- SMITH, W.E. : The neoplastic potentialities of mouse embryo tissues. V; The tumors elicited with methylcholanthrene from pulmonary epithelium. J. of Exper. Med., 91, 87, 1950.
- SPAIN, D.M., and V. PARSONNET : Multiple origin of minute bronchiolargenic carcinomas. Cancer, (New York), 4, 277 - 285, 1951.
- STEPHENS, H.B., and S.J. SHIPMAN : Pulmonary alveolar adenomatosis. J. Thorac. Surg., 19, 589, 1950.
- SWAN, L.L. : Pulmonary adenomatosis of man. A review of the literature and a report of nine cases. Arch. of Path., 47, 517, 1949.

- THEISS, E. : Ueber Beziehungen zwischen dem anatomischen Bau des Bronchialcarcinoms und seinem klinischen Verhalten. Inaug., Diss. Frankfurt a.M., 1951.
- VALENTINE, J.C., and N. WYNN-WILLIAMS : Pulmonary adenomatosis. Brit. J. Tbc., 46, 37 - 42, 1951.
- VERSCHUEREN, L. : Les tumeurs bronchiques métaplasiques. Ann. d' anat. path., 16, 833, 1939.
- VIDAL, J., et H.L. GUIBERT : Etude histologique d'un cancer bronchiolaire primitif diffus avec métastases multiples chez un sujet de 27 ans. Bull. Assoc. franç. Etude Canc., 36, 210, 1949.
- VOLUTER, G., et A. RYWLIN : Cancer alvéolaire primitif. J. Radiol. et Electrol., 32, 826, 1951.
- WATANABE, R. : voir Gagne.
- WEBER, K., und G. NOLL : Ueber die Zunahme des Bronchialcarcinoms im Sektionsmaterial des Frankfurter Pathologischen Instituts von 1932 - 1951. Z. Krebsforsch., 58, 364 - 373, 1952.
- WEGELIN, C. : Der Bronchial- und Lungenkrebs. Schweiz. Med. Wschr., 1942, 1053.
- WEISSMANN, S.: Ueber das diffuse primäre Alveolarepithelcarcinom des Lunge. Frankf. Z. Path., 47, 534, 1935.
- WERNER, H. : Zur Morphogenese des miliar-nodulären Lungenkarzinoms. Zbl. Path., 88, 115 - 124, 1951.
- WITTEKIND, D. : Ueber das Vorkommen von Tumorzellen im Auswurf. Med. Klin., 1950, 858 - 862.
- WITTEKIND, D. : Ueber primär multiple Bronchialcarcinome. Verh. dtsch. Ges. Path., 1953, und
R. STRUDER : Beitrag zur Histogenese des Bronchialcarcinoms. Frankf. Z. Path., 64, 294, 1953.
- ZIEGLER, G. : Verkalkte Herde von Alveolarkarzinom. Fort. Röntgenstrahl., 82, 780, 1955.

